

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

Comitato di Redazione
Mario Canciano Canciani, Lamia Dahdah, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Roberto Bernardini

Vice Presidente
Giampaolo Ricci

Tesoriere
Giovanni Pajno

Consiglieri
Salvatore Barberi, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,
Umberto Pelosi

Revisori dei conti
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

04

2013 • anno XXVII

www.riap.it



EDITORIALE

Riviste scientifiche: attenti alle bufale

Alessandro Fiocchi

1

QUADRI CLINICI

Esofagite eosinofila in età pediatrica

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP
Giovanna Monti, Maria Carmen Verga, Loredana Chini, Enza D'Auria,
Iride Dello Iacono, Piercarlo Poli, Giovanni Simeone, Giovanni Traina

3

PEDIATRIA DI LIBERA SCELTA

L'educazione terapeutica nel paziente con rinite allergica

Laura Montalbano, Velia Malizia, Giuliana Ferrante,
Roberta Antona, Stefania La Grutta

17

ALLERGIE

Vitamina D, allergie ed asma

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento Ambientale
e Monitoraggio Pazienti (AIMP) della SIAIP

Auro Della Giustina, Massimo Landi, Federica Bellini,
Mariangela Bosoni, Giuliana Ferrante, Marzia Onorari,
Alessandro Travaglini, Giuseppe Pingitore, Salvatore Tripodi

21

PAI

Immunoterapia orale e induzione della tolleranza in età pediatrica

M.L.K. Tang & D.J. Martino

28

VACCINAZIONI

L'infezione da HPV nel maschio

Gian Vincenzo Zuccotti, Chiara Mameli

39

Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada
E-mail: riap.redazione@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:

Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Finito di stampare nel mese di dicembre 2013 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa



Autori stranieri o argomenti internazionali



Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



<40 Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione della letteratura



Materiale iconografico



Contributo originale



Caso clinico



Commissione SIAIP



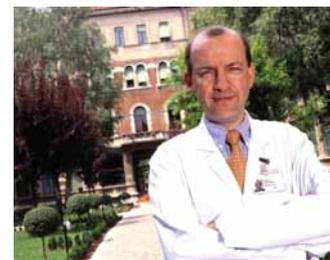
Pediatra di base



pai Pediatric Allergy and Immunology

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

Riviste scientifiche: attenti alle bufale



Alessandro Fiocchi
Direttore Editoriale e Scientifico

Questa Rivista porta in sé i segni di una grande, storica attenzione all'EBM, ed i pediatri allergologi italiani sono una comunità grandemente pensante, critica ed a volte ipercritica. Siamo allora stati presi meno di sorpresa di altri dalla clamorosa inchiesta di Science, pubblicata in ottobre, che ha smascherato una parte dei fumosi meccanismi che si nascondono dietro alla selva delle riviste accademico-scientifiche open access. Un collaboratore della rivista, John Bohannon, ha costruito uno studio infondato sul presunto effetto degli estratti di lichene sulle cellule tumorali. Lo studio era volontariamente costellato di errori, l'autore non esiste e l'istituzione di appartenenza era fantomatica. Tuttavia, più della metà delle riviste online cui era stato sottoposto (157 su 304) hanno accettato la pubblicazione. John Bohannon ha forgiato versioni appena diverse dello stesso paper mantenendone contenuti, conclusioni e dati. Tra gli svariati nomi degli autori con cui ha presentato lo studio a diverse riviste, quello di Ocorrafoo M. L. Cobange, uno "scienziato" africano del fantomatico Wassee Institute of Medicine. L'Autore ha anche curato anche l'aspetto linguistico, presentando le diverse versioni del documento in modo che rifletessero il linguaggio di un autore non madrelingua inglese. Un'operazione così raffinata che vorrei averla fatta io, per il piacere sottile di vedere accettato in tanta sfaccettata varietà di versioni un lavoro improbabile. Immagino il divertimento di Bohannon quando riviste come *l'European Journal of Chemistry* o il *Journal of International Medical Research* hanno accettato l'articolo. La catena di verifiche di riviste notoriamente affidabili, garantite nella loro serietà da editors prestigiosi e dall'appartenenza a gruppi editoriali serissimi come Elsevier, Sage o Wolters Kluwer è stata facilmente ingannata. Se però guardiamo meglio tra le pieghe dei comitati editoriali vi troviamo personaggi piuttosto oscuri, sedi misteriose, autori di scarsa credibilità. Molti di noi sanno che il modo migliore di entrare in contatto con queste riviste è pagare la tassa di pubblicazione. In queste riviste infatti, se un lavoro viene accettato il ricercatore è tenuto a pagare un contributo che, nel caso specifico, oscillava fra i 150 e i 3100 dollari. Ecco l'impalcatura sulla quale si regge la Babele della scienza open access: secondo Bohannon, "...dalle umili, idealistiche origini, circa 10 anni or sono, le riviste scientifiche open-access sono cresciute in un'industria globale, sorretta dalle spese di pubblicazione richieste agli autori piuttosto che dai tradizionali abbonamenti". In sostanza, mentre le riviste scientifiche tradizionali si affidano ad abbonamenti salati e a volte inaccessibili, quelle open-access vivono della pubblicazione stessa: più pubblici, più guadagni. Il rischio per la credibilità dei contenuti, divenuti una merce, è evidente. Ma non credo che se fossero state messe nel mirino le classiche riviste in abbonamento il risultato sarebbe stato molto differente. Siamo spesso cimentati nel nostro lavoro con studi di cui non è possibile riprodurre i risultati. Pensiamo ad esempio alla vicenda dell'olio di borragine nella terapia della dermatite atopica, la cui efficacia venne documentata nel 1982 con un elegante lavoro sul Lancet e mai confermata; pensiamo alla difformità che ancora oggi caratterizza la resa diagnostica di mezzi quali il patch test per alimenti, efficace nelle mani di alcuni gruppi e totalmente inefficace in quelle di altri. Quante volte ci è capitato di leggere un articolo e di trovare la casistica del tutto incredibile? O di vedere misinterpretate come relazioni causa-effetto quelle che sono soltanto associazioni prive di direzionalità, perché

riscontrate in studi meramente epidemiologici e non interventistici? La nostra disciplina – come tutte, probabilmente – patisce le mode. Se diamo credito a tutto ciò che leggiamo, perdiamo la bussola di ciò che dobbiamo fare. E in allergologia le riviste si stanno moltiplicando vertiginosamente: erano 10 nel 2008, ora sono una ventina.

Qual è allora la bussola da seguire? Le revisioni sistematiche della letteratura; ma più ancora, le linee-guida che infatti si sono a loro volta moltiplicate. Attraverso questi strumenti, qualcuno più esperto di noi si assume il compito di sceverare la paglia dalla pula. Ed anche queste pubblicazioni vanno lette sapendo cosa ci possono dare. Una revisione sistematica per esempio una Cochrane su qualsiasi argomento appena controverso, finirà quasi invariabilmente con “occorrono nuovi studi per...”; una linea-guida ben costruita vi saprà dire, paziente per paziente, qual è la scelta giusta sulla base delle evidenze, dei suoi valori e delle sue preferenze. Da quando esiste il metodo GRADE, robusti anticorpi ci salvaguardano dall’interferenza sulle linee-guida di industria, associazioni di pazienti, governi. Oggi dunque chi vuol fare il suo lavoro senza sensazionalismi, in scienza e coscienza, le deve conoscere ed applicare. Fidatevi.

Alessandro Fiocchi
riap.redazione@gmail.com

Esofagite eosinofila in età pediatrica

a cura della Commissione Allergia Alimentare della SIAIP

Giovanna Monti¹, Maria Carmen Verga², Loredana Chini³,
Enza D'Auria⁴, Iride Dello Iacono⁵ (coordinatore), Piercarlo Poli⁴,
Giovanni Simeone⁶, Giovanni Traina⁷



Parole chiave: Esofagite Eosinofila (EoE), EoE trascrittoma, infiltrato eosinofilo esofageo, terapia dietetica, cortisonici

ABSTRACT

L'esofagite eosinofila (Eosinophilic Esophagitis - EoE) è una patologia emergente, i cui tassi di incidenza e di prevalenza hanno subito un netto incremento negli ultimi dieci anni sia in età adulta che pediatrica, sebbene con notevoli differenze tra le diverse popolazioni studiate, il che è verosimilmente legato alle non univoche capacità dei Centri di porre precocemente e correttamente la diagnosi di malattia. Per tale motivo, la Commissione Allergia Alimentare della SIAIP ha considerato importante fare una revisione della letteratura onde fornire informazioni e raccomandazioni che possano aiutare i pediatri nella diagnosi e cura di tale patologia.

Strategia di ricerca ed analisi della letteratura

I membri della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP hanno effettuato l'aggiornamento della ricerca bibliografica seguendo una metodologia di selezione gerarchica.

Per prima cosa sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida evidence-based e Revisioni sistematiche.

Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); Getting evidence; BD Linee Guida:

NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, PNLG
2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>;
PubMed Clinical Queries

Stringa di ricerca: "Eosinophilic esophagitis children"
Limiti: Guideline, Practice Guideline, Child: birth-18 years

Ricerca delle Revisioni Sistematiche

1. Cochrane Library; Database of Systematic Reviews (DARE);
2. PubMed Clinical Queries.

¹ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ² Pediatra di Famiglia, ASL Salerno; ³ Unità Dipartimentale di Gastroenterologia Pediatrica e di Pediatria Specialistica, Università di Roma Tor Vergata; ⁴ Clinica Pediatrica Ospedale San Paolo, Università degli Studi di Milano; ⁵ UOS Pediatria, Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ⁶ Pediatra di Famiglia ASL Brindisi - Distretto di Mesagne; ⁷ Dipartimento di Pediatria - Ospedale S. Corona, Garbagnate Milanese

giovanna.monti@email.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Stringa: "Eosinophilic esophagitis children"

Limiti: Review, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Child: birth-18 years

La ricerca degli studi primari è stata limitata agli anni successivi alle ricerche bibliografiche delle RS. Nei casi in cui non era disponibile una RS metodologicamente valida, la ricerca degli studi primari è stata fatta a partire dal 2003.

Ricerca degli Studi Primari

MEDLINE attraverso il motore di ricerca PubMed.

Stringa: "eosinophilic esophagitis AND therapy"

Limiti: published in the last 5 o 10 years, Child: birth-18 years; RCT; Clinical Trials

Sono stati inclusi i trials controllati randomizzati o quasi-randomizzati in cui fosse presente il confronto con diverso trattamento.

Sono anche stati ricercati i case report degli ultimi 5 anni.

Due autori (GS e MCV), in modo indipendente, hanno effettuato la ricerca e selezionato i lavori.

L'analisi qualitativa ha valutato la metodologia, la conduzione, i risultati e la validità esterna.

L'analisi e la valutazione delle Linee Guida è stata fatta in base ai seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni.

L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)^{1,2}.

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle *Users' Guide to the Medical Literature*³, completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della *Cochrane Collaboration* denominato "*Assessment of Risk of Bias*"⁴.

Le indicazioni relative agli esami diagnostici ed agli interventi terapeutici è stata fatta considerando la maggiore o minore qualità metodologica degli studi. La presente pubblicazione costituisce un articolo espositivo aggiornato.

Storia ed epidemiologia

Le alterazioni esofagee sono conseguenza soprattutto di una disfunzione dello sfintere esofageo inferiore, responsabile del mantenimento di un ampio gradiente di pH. Tale disfunzione, che può condurre ad una Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE) ed alle sue

sequele⁵, è ciò che domina nella storia delle patologie esofagee, sia dell'adulto che del bambino.

L'identificazione di infiltrati eosinofili nell'esofago, tessuto normalmente privo di queste cellule, risale agli anni '80⁶, ma è all'inizio degli anni '90 che furono descritti i primi casi di adulti con disfagia associata istologicamente ad una predominante infiltrazione eosinofila. Si riconobbe immediatamente che tale condizione era differente dalla MRGE e fu etichettata come Esofagite Eosinofila Idiopatica^{7,8}.

Pochi mesi dopo Kelly et al. riportarono una serie di bambini allergici che soffrivano di sintomi molto gravi di MRGE refrattari alla terapia medica o chirurgica. Questi pazienti pediatrici presentavano anch'essi un'importante infiltrazione eosinofila dell'esofago e rispondevano ad una dieta ipoallergenica⁹. Studi successivi hanno dimostrato che queste due differenti presentazioni cliniche erano, probabilmente, due facce della stessa malattia che fu poi definita **Esofagite Eosinofila**.

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, che mostra un'alternanza di periodi di remissione clinica e di episodi di attività. Essa è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (> di 15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie e distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago.

In passato si utilizzava, per indicarla, l'acronimo "EE" che, tuttavia, i gastroenterologi interpretavano spesso come "Esofagite Erosiva". Ciò può aver condotto, negli anni, ad una confusione non solo terminologica, ma anche di corretta definizione diagnostica della malattia, la quale, oggi, deve essere più appropriatamente indicata come "EoE".

L'incidenza annuale della malattia varia in relazione alla provenienza geografica della popolazione inclusa, da 1,6 nuovi casi /100.000 bambini /anno in Danimarca a 8 nel Regno Unito e da 0,7 a 10 negli Stati Uniti¹⁰. In uno studio retrospettivo che ha riesaminato campioni di biopsie esofagee ottenuti tra il 1983 e il 1992, è stato dimostrato un incremento medio annuo dell'incidenza di EoE del 17% (95% CI 9,7%, 25%)¹⁰. Allo stesso modo, un aumento medio annuo del 12% dell'incidenza di EoE (95% CI 0%, 25%) è stato dimostrato in uno studio retrospettivo di coorte, basato sui casi di EoE tratti da un database per la patologia tenuto nel triennio 2000-2003¹⁰.

Anche la prevalenza riportata è diversa a seconda delle regioni geografiche, con tassi che variano da

0,2 casi/100.000 bambini nel Regno Unito a 8,9 casi in Australia a 43 casi/100.000 bambini negli USA¹⁰. Due studi hanno riportato un incremento temporale dei tassi di prevalenza nel corso del periodo in esame, e uno ha dimostrato un aumento significativo di prevalenza dell'EoE dal 2000 al 2003, con un incremento medio annuo del 56% (95% CI: 25%, 96%). La prevalenza era più elevata nei bambini con ostruzione da bolo alimentare o disfagia (63-88%). La prevalenza globale era del 3,7% (95% CI: 2,4%, 5,1%) nella Esofagogastroduodenoscopia (EGD) eseguita per qualunque indicazione, del 24% (95% CI: 19%, 28%) nelle diagnosi di malattia esofagea con alterazione istologica, del 2,3% (95% CI: 1,0%, 3,6%) nella malattia celiaca e del 2,6% (95% CI: 1,2%, 4,1%) nella EGD dei pazienti con dolori addominali.

Tutti gli studi basati su popolazione ed inclusi nella revisione sistematica hanno riportato una predominanza del sesso maschile (range 54-83%)¹⁰.

Le età media/mediana al momento della diagnosi variano dai 6 ai 10,5 anni nei vari studi. Al contrario, l'età media al momento della diagnosi, in un unico studio che ha valutato la prevalenza della EoE nei bambini con impatto da bolo alimentare, era di 10,1 anni. La malattia viene diagnosticata nel 6,5% dei pazienti che vengono sottoposti ad endoscopia per sintomi del tratto gastrointestinale superiore, nel 10% di quelli con disfagia non ostruttiva e fino al 50% dei pazienti con arresto del bolo alimentare. Inoltre, una diagnosi di EoE viene posta nell'1% dei pazienti pediatrici con sintomi di MRGE, nell'8-10% dei bambini con sintomi di MRGE non responsivi agli anti-acidi e nell'1,6-6% dei pazienti pediatrici con esofagite¹⁰.

Patogenesi

È stata ipotizzata una predisposizione genetica alla malattia, proprio sulla base di numerose segnalazioni di una prevalenza molto più elevata nel sesso maschile e nei soggetti di razza caucasica oltre che nei familiari di soggetti affetti^{11,12}. Inoltre, l'aumentato rischio di EoE tra fratelli risulta drammatico, quando comparato con altre affezioni. Ad esempio, si è stimato che il rischio di ricorrenza nei fratelli di pazienti con EoE è molto più elevato ($\lambda_s = \sim 80$) se comparato con altre malattie atopiche che condividono un pattern di ereditarietà familiare, come ad esempio l'asma ($\lambda_s = \sim 2$)¹³. Tuttavia il confronto tra i casi familiari e quelli sporadici non ha mostrato alcuna differenza nel quadro istopatologico

esofageo e nei profili di espressione genica¹⁴. Poiché, tuttavia, la predisposizione genetica e la storia familiare hanno, con ogni probabilità, un ruolo significativo nella suscettibilità alla EoE, una dettagliata storia familiare va raccolta allorché ci si trovi di fronte ad un sospetto di questa affezione.

Alla base della patologia sembra esserci un'alterata espressione genica, approssimativamente di 574 geni c.d. "EoE trascrittoma", che risulta fortemente correlato con i livelli di infiltrazione eosinofila dell'esofago. Il gene maggiormente espresso nell'esofago di pazienti con EoE è quello che induce il fattore chemiotattico degli eosinofili, l'eotassina-3 (CCL26), che è sovraespresso 53 volte in più in campioni biopsici di pazienti con EoE comparati con biopsie di soggetti normali¹⁵. L'eotassina-3, appartenente alla famiglia eotassinica delle chemochine. CC, attraverso il suo recettore CCR3, attiva a valle la proteina di segnale G la quale guida la chemiotassi e l'attivazione eosinofila. La terapia steroidea, in particolare i glucocorticoidi orali, normalizza in maniera efficace l'espressione genica di oltre il 98% del "EoE trascrittoma"¹⁶, il che sta ad indicare la natura dinamica e reversibile della disregolazione genica. Alcuni studi hanno posto l'accento sulla IL-13 quale molecola di segnale in grado di alterare l'espressione globale del gene dell'epitelio esofageo¹⁶. Il complesso di differenziazione epidermica (EDC) situato sul cromosoma umano 1q21 costituisce un insieme di geni che regola la differenziazione terminale e la formazione dell'epitelio corneo¹⁷. Mutazioni di diversi geni EDC, incluso il gene filaggrina (FLG), sono in grado di determinare varie malattie della cute¹⁷. FLG è espresso anche nelle cellule epiteliali dell'esofago ma è inibito nella risposta dalla IL-13 in vivo¹⁸; la perdita dell'espressione di FLG con secondario difetto della barriera epidermica, è stato dimostrato in pazienti con Dermatite Atopica (AD) che frequentemente si associa alla EoE¹⁹. Tuttavia, non sono state riscontrate significative differenze nella espressività di FLG tra i soggetti atopici e non atopici affetti da EoE¹⁹, il che suggerirebbe una funzione alternativa della filaggrina nel regolare la struttura dell'epitelio esofageo umano.

Periostina (POSTN) rappresenta il gene di un'altra molecola chiave che spiega la resistenza agli steroidi nei pazienti con EoE. La periostina, molecola di adesione cellulare che regola la deposizione della matrice extracellulare, è notevolmente incrementata, approssimativamente di 52 volte, in pazienti con EoE; benché la terapia glucocorticoidea sia in grado di ridurre una

significativa parte di tale sovraespressione di POSTN, pur tuttavia essa resta più elevata in pazienti trattati con glucocorticoidi ²⁰. La periostina è espressa nell'epitelio basale e nelle papille dell'esofago ²⁰, il che suggerisce un suo ruolo rilevante nel determinare la fibrosi della lamina propria.

Il TGF- β , espresso da eosinofili e mastociti nelle biopsie di pazienti con EoE, può inoltre indurre una rilevante sovraregolazione della espressione di POSTN nei fibroblasti esofagei, il che rende ragione dell'evoluzione fibrotica in pazienti con EoE ²⁰. Considerato il ruolo della IL-13, ben documentato in altre malattie atopiche, come ad esempio l'asma e la Dermatite atopica, è ragionevole speculare che la sua produzione in risposta ad allergeni inalanti o alimentari possa predisporre i soggetti ad altre comorbidità TH2, tra cui la EoE.

Sono state identificate numerose varianti genetiche di rischio di EoE che hanno dato luogo al "genome-wide association study" (GWAS). Tra i geni candidati al rischio di EoE, è stato identificato quello per la linfopietina timica stromale (TSLP); biopsie di pazienti con EoE hanno mostrato una elevata espressione di questo

gene. TSLP costituisce una citochina regolatrice delle cellule dendritiche, in grado di indurre una risposta cellulo-mediata T helper di tipo 2, analogamente a quanto si riscontra in altre condizioni atopiche ²¹. Tutte queste acquisizioni genetiche e patogenetiche si sono rivelate molto utili per una migliore comprensione dei meccanismi alla base della EoE, benché la ricerca sia ancora molto attiva per l'individuazione di ulteriori meccanismi causali ²². In questo senso, molto promettenti sono i dati riguardanti il ruolo della IL-13 che, attraverso un meccanismo epigenetico (acetilazione dell'istone H3 del promoter CCL26 è in grado di regolare l'espressione di eotassina da parte dell'epitelio esofageo ²³ (Fig. 1).

Esofagite eosinofila ed atopia

L'EoE è considerata una manifestazione di Allergia Alimentare a patogenesi mista, IgE e cellulo-mediata ²⁴. La storia personale di atopia è riscontrabile in una percentuale variabile dal 14 al 100% degli studi e la storia familiare di atopia si riscontra dal 7 al 38% degli studi ²⁵.

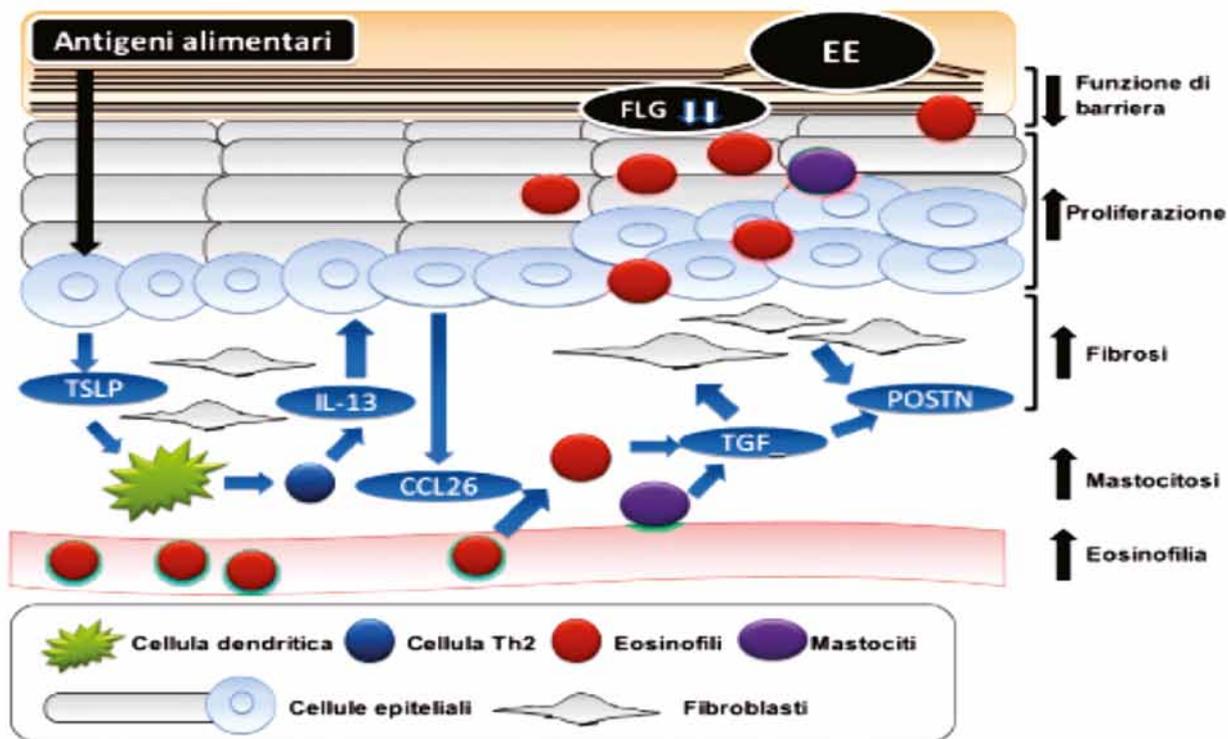


Fig. 1. La patogenesi molecolare della EoE (da Berni Canani et al., 2011 ⁴⁹).

Nei bambini con EoE sono state segnalate reazioni allergiche acute IgE-mediate da alimenti, anche anafilattiche, soprattutto nei confronti di arachide, latte e uovo ²⁶.

La maggior parte dei pazienti risulta sensibilizzata a trofo- e/o pneumo-allergeni, con positività degli SPT e/o delle sIgE e i bambini presentano un tasso di sensibilizzazione per alimenti più elevato rispetto agli adulti ^{11 26-30}.

Nel sottogruppo di pazienti SPT e RAST negativo per allergeni alimentari e inalatori, sembra essere stata dimostrata una produzione locale di sIgE ed un aumento delle cellule FcεRI-positiva a livello della mucosa esofagea ^{31 32}.

Anche gli aeroallergeni sono stati recentemente implicati nella patogenesi dell' EoE.

È stato riportato un elevato tasso di sensibilizzazione per allergeni indoor e outdoor, sia in pazienti adulti che pediatrici. In particolare, nel 44-86% dei pazienti è stata rilevata una positività delle sIgE e nel 71-93% una positività degli SPT ²⁸.

Sono stati anche riportati numerosi casi di sindrome allergica orale legata a cross-reattività con allergeni pollinici ³⁰⁻³³.

È stata segnalato che la EoE possa essere indotta dalla immunoterapia orale con latte vaccino e uovo ^{34 35}.

Nel 2007 Wang analizzò retrospettivamente i dati di 234 bambini con EoE (età media 7,3 anni) giunti all'osservazione dal 1998 al 2004, allo scopo di indagare l'eventuale stagionalità delle nuove diagnosi di malattia. Queste risultarono significativamente inferiori nel periodo invernale (dicembre-febbraio) rispetto a quelle poste negli altri periodi dell'anno (che tra loro non mostravano invece differenze significative). I pazienti diagnosticati in inverno presentavano inoltre un infiltrato eosinofilo esofageo minore rispetto a quello riscontrato nelle biopsie dei pazienti con diagnosi estiva ($p = 0,0025$) o autunnale ($p = 0,013$), ma non primaverile ³⁶.

Uno studio analogo, nel 2009, fu eseguito in una popolazione di adulti e dimostrò che il picco delle diagnosi di EoE cadeva nei mesi di aprile e maggio, con differenze significative ($p < 0,001$) rispetto ai restanti mesi dell'anno. Le diagnosi prevalevano in primavera-estate rispetto al periodo autunno-inverno ($p = 0,019$) ³⁷.

Sempre nel 2009, Spergel et al. ¹¹, in uno studio condotto su 562 bambini con diagnosi accertata di EoE, riscontrarono che 46 presentavano variazioni stagio-

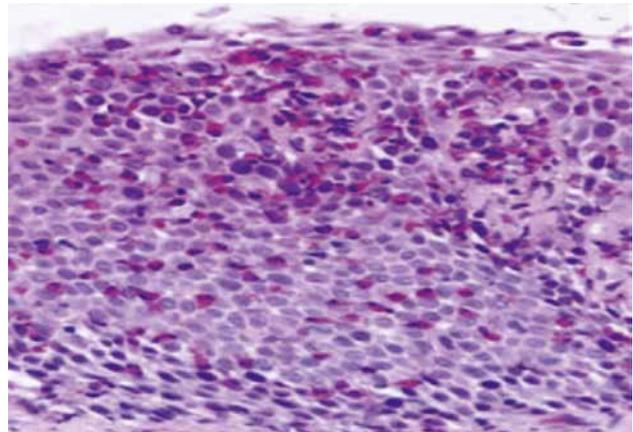


Fig. 2. Quadro istologico di esofagite eosinofila (da Liacouras et al., 2011 ²⁵, mod.).

nali della malattia, con peggioramento in primavera e in autunno legato alla polluzione dei pollini verso cui erano sensibilizzati. Tutti i 46 pazienti erano affetti da asma e/o rinocongiuntivite e, tranne uno, seguivano una dieta restrittiva essendo stato documentato un ruolo primario dell'AA nella patogenesi della malattia. La dieta non era stata interrotta nel periodo di polluzione pollinica. In 30 di essi fu possibile documentare anche la recrudescenza istologica della malattia con una normalizzazione in inverno ed in estate o in seguito alla terapia per le allergie respiratorie (corticosteroidi per via inalatoria – non ingoiati – o endonasali, antistaminici, anti-LT, beta-2 agonisti short- and long-acting).

Recentemente è stato segnalato un caso di EoE trattato con immunoterapia per acari della polvere di casa ³⁸. È possibile ipotizzare che gli allergeni inalatori possano avere un ruolo complementare nella immunopatogenesi dell'EoE. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definirne il ruolo nella comparsa e/o nella esacerbazione della malattia e per comprendere quali possano essere le strategie di terapia e di prevenzione, ivi inclusa l'immunoterapia specifica ²⁵.

La diagnosi

Negli ultimi 15 anni i pediatri operanti nei vari ambiti specialistici (gastroenterologia, allergologia e immunologia, pneumologia, otorinolaringoiatria) hanno iniziato ad includere l'EoE nella diagnostica differenziale di alcune forme cliniche di loro competenza,

riconoscendo a questa malattia una rilevanza crescente. Il conseguente aumento delle diagnosi rispetto al passato e la natura cronica della malattia hanno contribuito all'incremento della prevalenza dell'EoE in età pediatrica.

Anche gli studi e le pubblicazioni scientifiche sull'argomento si sono moltiplicati, fornendo dati nuovi in merito alla patogenesi, agli aspetti clinici e anatomo-patologici, alla terapia e alla storia naturale dell'EoE. Un aspetto importante, emerso negli anni, è **la natura cronica della malattia** e la possibile evoluzione verso complicanze quali disfagia importante, stenosi o restringimenti del calibro dell'esofago, rotture esofagee. Questo rende fondamentale la **diagnosi precoce dell'EoE**, soprattutto nell'infanzia.

Porre una diagnosi di certezza non è tuttavia agevole. L'EoE è un'entità clinico-patologica che coinvolge esclusivamente l'esofago, che può essere interessato in tutta la sua lunghezza, e che dal punto di vista **clinico** si manifesta con sintomi e/o segni secondari ad una disfunzione esofagea, mentre dal punto di vista **istologico** presenta un infiltrato infiammatorio a componente eosinofila predominante (se pure non esclusiva).

Nel 2007 furono pubblicate le prime **Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia** formulate sulla base della revisione della letteratura³⁹ ed il Simposio identificato come Linee Guida dell'*American Gastroenterology Association (AGA)*⁴⁰ che stabilirono **i tre criteri su cui basare la diagnosi di EoE**:

1. **sintomi clinici di disfunzione esofagea** (definita come disfagia, ostruzione da bolo alimentare, bruciore retrosternale, rigurgiti, dolore toracico, difficoltà nell'alimentazione, scarso accrescimento, nausea o vomito);
2. **riscontro in almeno un campione bioptico di almeno 15 EOS/hpf (High Power Field);**
3. **manca di risposta istologica a 6-8 settimane di trattamento con inibitori di pompa protonica (PPI) ad alte dosi o normale pHmetria dell'esofago distale.**

Quest'ultimo punto era volto a differenziare l'EoE dalla MRGE, con cui l'EoE entra maggiormente in diagnosi differenziale nel bambino, soprattutto nella prima infanzia, e in alcuni pazienti adulti.

L'aver definito questi criteri ha senz'altro contribuito ad una maggiore uniformità diagnostica tra i diversi Centri e tra i diversi autori di pubblicazioni scientifiche, rendendo anche più confrontabili i risultati degli studi⁴¹.

In seguito, ulteriori problematiche relative alla diagnosi dell'EoE, sono state affrontate nella **Consensus Conference del 2011**²⁵, pubblicata al fine di integrare e aggiornare quella precedente del 2007.

In sintesi:

- **Ad oggi non è stato identificato alcun segno o sintomo patognomonico dell'EoE.** I sintomi clinici dell'EoE in età pediatrica sono aspecifici e variano con l'età, rendendo, da un lato imprescindibile la diagnosi differenziale con altre forme cliniche che possono coinvolgere l'esofago o che possono mimare i sintomi dell'EoE e dall'altro impossibile una diagnosi esclusivamente clinica di malattia. Per la conferma diagnostica deve essere infatti sempre eseguito un esame endoscopico e bioptico, che resta il cardine diagnostico dell'EoE.
- **La dimostrazione di un infiltrato eosinofilo in esofago non è comunque condizione sufficiente per diagnosticare l'EoE.** Il dato istologico deve sempre accompagnarsi ad un quadro clinico suggestivo. Una eosinofilia esofagea può essere presente anche in altre condizioni patologiche che possono coinvolgere l'esofago (Tab. I), e che debbono essere considerate nella diagnosi differenziale se pure in un piccolo sottogruppo di pazienti con EoE, l'infiltrato eosinofilo dell'esofago può essere **inferiore** nei diversi prelievi **alla dose-soglia di 15 EOS/hpf**, pur essendo presenti in esofago altri chiari segni di flogosi a componente eosinofila, quali microascessi o prodotti di degranolazione dell'EOS.

Tab. I. Condizioni patologiche associate ad una eosinofilia esofagea.

EoE
Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)
Malattie eosinofile gastrointestinali (EGIDs)
Malattia celiaca
Malattia di Crohn
Infezioni, infestazioni
Sindrome ipereosinofila
Acalasia
Ipersensibilità ai farmaci
Vasculiti
Pemfigoide vegetante
Malattie connettivali
Graft-versus-host disease

- **La diagnosi differenziale con il MRGE**, basata sulla mancata risposta ai PPIs o sulla normalità della pHmetria esofagea, **non è sempre così agevole e scontata**. È stato identificato infatti nel tempo un sottogruppo di pazienti (adulti e bambini) con infiltrato eosinofilo dell'esofago ≥ 15 EOS/hpf e con pHmetria normale che risponde dal punto di vista clinico ed istologico ai PPIs (**PPI-responsive esophageal eosinophilia**). Non è chiaro se si tratti di pazienti affetti da una MRGE che non è stato possibile documentare tramite la pHmetria o se si tratti invece di pazienti affetti da una EoE realmente responsiva ai PPIs, grazie ad una potenziale azione antinfiammatoria di questi farmaci.

La clinica

Per quanto riguarda i **sintomi clinici**, il lattante e il bambino in età prescolare spesso presentano difficoltà di alimentazione, con sintomi pressoché sovrapponibili a quelli della MRGE, mentre i bambini in età scolare hanno più frequentemente vomito o sintomi dolorosi. La disfagia è un sintomo predominante invece negli adolescenti e negli adulti (Tab. II).

Le caratteristiche cliniche della EoE possono evolvere nel corso degli anni. Sintomi quali il dolore addominale o la pirosi gastrica possono persistere ed essere riferiti costantemente nel tempo, mentre vomito o disfagia possono presentarsi sporadicamente (es. 1-2 volte al mese).

Tutti i pazienti con sintomi suggestivi di EoE dovrebbero essere sottoposti ad una attenta anamnesi inerente le abitudini alimentari e le modalità di deglutizione. Bambini e adolescenti con EoE infatti adottano spesso strategie atte a compensare le alterazioni della funzionalità esofagea e buona parte di tali meccanismi compensatori potrebbe sfuggire (Tab. III).

Ad oggi non è stato prodotto uno score condiviso e validato per la diagnosi clinica di EoE, né per la **diagnosi differenziale con la MRGE**, la più importante nei primi anni di vita.

Il 40-90% dei bambini con EoE presenta **segni e/o sintomi di atopia** (asma, rinite allergica, dermatite atopica) e questo riscontro può essere di ausilio diagnostico, unitamente alla **storia familiare di atopia**, anch'essa presente in un'elevata percentuale di casi. Opportune valutazioni dovrebbero essere infine effettuate in presenza di segni indicativi di **altre malattie che potrebbero coinvolgere l'esofago** (per esempio, la

Tab. II. Sintomi e segni dell'EoE nel bambino.

TIPICI
<p>Nel lattante sono sovrapponibili a quelli del MRGE, ma non rispondono alle terapie mediche e chirurgiche specifiche per il MRGE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rigurgiti, vomiti, talora ruminazione • Eruttazioni, singhiozzo • Senso di ripienezza post-prandiale e inappetenza secondaria • Bruciore, dolore che causano agitazione, pianto a distanza o durante il pasto e infine rifiuto ad alimentarsi • Crisi di iperestensione del collo, con inarcamento e "irrigidimento" del corpo (Sindrome di Sandifer) • Ematemesi, melena, anemia ferro-privata (per sanguinamento secondario all'esofagite) • Riduzione della crescita ponderale o perdita di peso
<p>Nel bambino (1^a – 2^a infanzia) è presente una sintomatologia più importante:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomiti con frequente presenza di muco nel materiale vomitato • Dolore retrosternale / epigastrico / addominale • Anoressia e precoce senso di sazietà • Riduzione della crescita ponderale
<p>Nella 3^a infanzia, nell'adolescenza e in età adulta prevalgono i sintomi ostruttivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disfagia per i solidi e difficoltà nell'alimentazione • Arresto del bolo alimentare • Dolore retrosternale / epigastrico / addominale • Vomito • Anoressia e precoce senso di sazietà
ATIPICI
<ul style="list-style-type: none"> • Flogosi ricorrenti alte e basse vie aeree • Laringiti ricorrenti/croniche • Crisi asmatiche recidivanti • Broncopolmoniti recidivanti, ab ingestis

(da Liacouras et al., 2011²⁵, mod.).

malattia di Crohn o la gastroenterite eosinofila), o che possano mimare i sintomi dell'EoE (es. una acalasia o una MRGE).

Esame endoscopico e bioptico

Rappresenta il cardine diagnostico dell'EoE, ma non è sufficiente se non supportato da un quadro clinico suggestivo e se non vengono escluse altre cause di esofagite in diagnosi differenziale.

Il **quadro endoscopico dell'EoE** si caratterizza per il rilievo di una grave esofagite prossimale, media e/o distale, con eritema, edema, friabilità della mucosa e ulcerazioni; possono essere visibili macroscopicamente "chiazze" biancastre (microascessi eosinofili) o immagini attribuibili ad una esofagite cronica ("anelli" esofagei, stenosi esofagea e/o "solchi" longitudinali,

Tab. III. Sintomi associati all'EoE e meccanismi di compenso.

Disfagia e difficoltà nell'alimentazione
<i>Meccanismi di compenso:</i> i pazienti evitano di assumere cibi fibrosi e "voluminosi" (es. carne, ciambelle...) e tagliano il cibo in piccoli pezzi; ammorbidiscono il cibo bevendo molta acqua durante il pasto o lo miscelano a liquidi prima di ingerirlo, o lo "lubrificano" passandolo nel burro; masticano molto a lungo e prolungano molto il tempo del pasto.
Arresto del bolo alimentare
<i>Meccanismi di compenso:</i> i pazienti cercano di far progredire il cibo bevendo molta acqua durante il pasto, alzando le mani sopra la testa o compiendo saltelli fintantoché non avvertono il passaggio del cibo dall'esofago allo stomaco.
Dolore retrosternale o epigastrico
<i>Meccanismi di compenso:</i> i pazienti evitano gli alimenti che aggravano il dolore, come quelli molto voluminosi e fibrosi, l'alcol o le bevande acide.

(da Liacouras et al., 2011²⁵, mod.).

secondari al grave danno tissutale con retrazione cicatriziale – Tab. IV).

Nessuna di queste anomalie è tuttavia patognomica dell'EoE, potendo essere riscontrata anche in altre forme di esofagite. Nel caso in cui vi sia un fondato sospetto clinico, il riscontro di una qualsiasi di tali anomalie endoscopiche supporta la diagnosi di EoE ma non consente di porla con assoluta certezza.

Il 10-30% circa dei pazienti ha inoltre un quadro endoscopico normale, rendendo fondamentale l'esame istologico.

Come già detto, un esame endoscopico normale non esclude la presenza di una EoE: è sempre necessario procedere **all'esame istologico dei pezzi prelevati** per il riscontro di un **infiltrato eosinofilo**.

L'esofago è l'unico tratto dell'intestino in cui gli EOS normalmente sono assenti, per cui la presenza di que-

Tab IV. Caratteristiche radiologiche ed endoscopiche della EoE.

Stenosi isolata (prossimale o distale)
Restringimento longitudinale (calibro dell'esofago piccolo o stretto)
Tagli longitudinali (esofago "a carta crespata")
Essudati biancastri
Solchi lineari o linee verticali
Anelli esofagei fissi (anelli ondulati o trachealizzazione dell'esofago)
Anelli esofagei transitori (pieghe feline o felinizzazione dell'esofago)

(da Liacouras et al., 2011²⁵, mod.).

ste cellule è sempre segno di patologia. L'EoE si caratterizza per la presenza di un infiltrato eosinofilo predominante (se pure non esclusivo) a livello della mucosa esofagea. Gli EOS sono intraepiteliali, raccolti in clusters, e peripapillari; è presente un aumento dell'altezza delle papille e un ispessimento della zona basale, molto più pronunciato che nei pazienti con MRGE (Tab. V).

Poiché spesso l'infiltrato eosinofilo è discontinuo, sono necessari più prelievi biotici a livello dell'esofago prossimale, medio e distale per poter cogliere la presenza delle cellule e poter eseguire un corretto conteggio.

La Consensus del 2011 raccomanda l'esecuzione di 2-4 biopsie, seppure sembrerebbero ottimali per la diagnosi almeno cinque prelievi.

In uno studio condotto su 30 bambini con EoE non responsiva a terapia con PPIs ad alte dosi per 8 settimane, il valore-soglia di 15 EOS/hpf ha mostrato infatti una sensibilità crescente con l'aumento del numero dei prelievi biotici (sensibilità dell'84%, 97% e 100% per la diagnosi di EoE qualora fossero eseguiti rispettivamente 2, 3 e 6 prelievi biotici).

È bene eseguire nel bambino prelievi anche in sede duodenale e nell'antro gastrico, al fine di escludere altre cause di infiltrato eosinofilo dell'esofago. Come già sottolineato in precedenza, una eosinofilia esofagea non è infatti appannaggio esclusivo dell'EoE, in quanto riscontrabile anche in altre condizioni patologiche che possono interessare l'esofago (Tab. I).

La diagnosi differenziale più importante, in età adulta ma soprattutto nell'età pediatrica, è quella con la MRGE e dal punto di vista istologico le due forme

Tab. V. Caratteristiche istologiche dell'EoE.

Eosinofilia mucosa
Microascessi eosinofili
Stratificazione superficiale degli eosinofili
Granuli eosinofili extracellulari
Desquamazione epiteliale
Iperplasia della zona basale
Allungamento delle papille
Edema intercellulare
Fibrosi subepiteliale / sclerosi-fibrosi della lamina propria
Mastocitosi e degranolazione dei mastociti
Linfociti CD81 e linfociti B

(da Liacouras et al., 2011²⁵, mod.).

presentano alcune differenze, ma anche sovrapposizioni che non sempre rendono agevole il compito del clinico.

Per quanto riguarda la **sede dell'infiltrato EOS**, una caratteristica distintiva tra le due forme risiede nel fatto che nella MRGE è coinvolto generalmente solo l'esofago distale, mentre nell'EoE esso è presente anche in quello medio e prossimale.

Per quanto riguarda **l'entità dell'infiltrato EOS**, pur mantenendo valido nella Consensus del 2011 il limite dei 15 EOS/hpf, al di sotto del quale la diagnosi di EoE è improbabile e al di sopra del quale si può parlare di EoE, nessuno studio prospettico ha potuto in realtà identificare l'esatto "numero-soglia" di EOS/hpf che consenta di porre la diagnosi di EoE con elevata specificità e sensibilità e che consenta di discriminare l'EoE dalle altre forme di eosinofilia esofagea.

Peraltro, pazienti ritornati asintomatici dopo terapia, hanno mostrato comunque un infiltrato EOS in esofago. L'assenza di sintomi a fronte di un'inflammatione attiva è particolarmente problematica, in quanto non è chiaro se la flogosi persistente possa causare nel tempo la comparsa di complicazioni quali la formazione di stenosi; questo dato suggerisce inoltre la necessità di ripetere sempre l'esame endoscopico dopo la terapia (farmacologica e/o dietetica) anche qualora vi sia la totale remissione della sintomatologia clinica.

Altre caratteristiche istologiche dell'EoE

Sembrano maggiormente associate alla diagnosi di malattia la **fibrosi della lamina propria** (presente nei reperti istologici di bambini e adulti con EoE in percentuale significativamente più elevata rispetto a quelli con MRGE) e la **fibrosi subepiteliale**, che ha mostrato di rispondere al trattamento con corticosteroidi topici o Abanti-IL5 (mepolizumab).

Anche i **microascessi EOS** e la **stratificazione superficiale degli EOS**, l'**iperplasia della zona basale**, la **desquamazione epiteliale**, la presenza di **granuli eosinofili** extracellulari (perossidasi, MBP, neurotossine di derivazione eosinofila) sono maggiormente associati alla diagnosi di malattia.

L'anatomopatologo deve, pertanto, indicare con attenzione la presenza o meno di ciascuno di questi reperti e l'eventuale miglioramento o scomparsa dopo terapia. Considerata, comunque, l'estrema variabilità dell'infiltrato tra un'area e l'altra della mucosa esofagea, è stato proposto che gli EOS vengano contati nel pre-

lievo biotico in cui si rileva la maggiore densità di cellule (valore di "picco").

In alcuni studi è stato riscontrato nei reperti biotici di bambini con EoE un **infiltrato mastocitario**, più importante di quello osservato in pazienti con MRGE, oltre che la presenza di **cellule FcεRI-positivo** e di **linfociti B**, assenti nelle biopsie dei controlli sani.

Altri esami strumentali e di laboratorio

Diversi esami strumentali e di laboratorio sono stati valutati in numerosi trials, ma per nessuno di questi è stata dimostrata una sufficiente predittività diagnostica.

Ph manometria esofagea

Nei bambini con EoE solitamente è normale e questo dato è fondamentale per discriminare l'esofagite dell'EoE da quella secondaria al reflusso presente nel MRGE. In questi pazienti infatti non sono stati osservati reflussi acidi in esofago, a differenza di quanto rilevato nei bambini affetti da malattia da reflusso GE.

Impedenzometria Multicanale Intraluminale (IMI) è una tecnica in grado di registrare il transito del bolo esofageo e il reflusso in esofago di contenuto gastrico non acido, come è tipicamente quello post-prandiale, tamponato dalla presenza del cibo nello stomaco. Essa può essere **associata alla pH-metria (IMI-pH)** o alla **Manometria Esofagea (IMI-EM)**, fornendo informazioni più dettagliate sulla funzionalità dell'esofago.

Ecografia Esofagea Endoscopica (EUS)

Nei bambini con EoE l'EUS ha mostrato un aumentato spessore degli strati della mucosa e della muscolare propria dell'esofago, non evidenziata nei bambini con MRGE e nei controlli.

Rx transito EGD

Nella 1^a – 2^a infanzia è per lo più normale. Nella 3^a infanzia, nell'adolescenza e in età adulta possono essere visibili stenosi secondarie all'aumento di spessore e/o alla retrazione cicatriziale della parete esofagea (Tab. IV).

Eosinofilia ematica (EOS > 300-350/mm³)

È stata riscontrata nel 40-50% dei pazienti pediatrici con EoE e sembra correlare con l'eosinofilia tissutale ($r = 0,68$), a differenza di quanto rilevato in merito ai livelli ematici di **proteina cationica EOS (ECP)**, che pur

diminuendo dopo terapia con budesonide topico non appaiono correlati con il grado di eosinofilia tissutale.

Citochine

Pazienti con EoE e allergia alimentare mostrano livelli aumentati e rilascio spontaneo da parte delle cellule dendritiche di IL-5 e IL-13, indicatori indiretti della presenza e del grado di flogosi tissutale.

Anche i livelli di IL-15 sembrano più elevati in questi pazienti e decrescono dopo terapia.

IgE totali

Aumentati livelli di IgE totali (IgE > 114 KU/L) sono riportati in numerosi studi e sono stati riscontrati nel 50-60% dei pazienti con EoE, con livelli più elevati in quelli che risultano sensibilizzati a pneumo- e/o trofo-allergeni.

La terapia

La terapia dell'esofagite eosinofila si basa attualmente su tre interventi: la dieta, i corticosteroidi e gli inibitori di pompa protonica.

La terapia dietetica

La dieta costituisce il cardine della terapia dell'EoE²⁵ e porta alla quasi completa risoluzione sia dei sintomi clinici che delle alterazioni istologiche; in uno studio è stato dimostrato anche un benefico effetto sulla reversibilità della fibrosi esofagea⁴².

3 regimi alimentari si sono dimostrati efficaci, sebbene il primo in misura maggiore:

1. dieta esclusiva con formule a base di aminoacidi;
2. dieta basata su test allergologici;
3. dieta basata sull'eliminazione dei più probabili allergeni alimentari.

Il primo studio sul ruolo dell'allergia alimentare (AA) nell'EoE in età pediatrica fu pubblicato nel 1995 da Kelly che dimostrò l'efficacia di una dieta elementare (formula di aminoacidi, in aggiunta alla quale erano concessi solo mais, mela e liquidi chiari; durata mediana 17 settimane) in 10 bambini affetti da EoE. Di essi, 8 ottennero la totale remissione dei sintomi clinici e 2 un consistente miglioramento. Tutti mostrarono la normalizzazione del quadro istologico. In tutti i bambini i challenges orali, eseguiti separatamente per gli alimenti eliminati, mostrarono una recidiva dei sintomi⁹.

Successivamente, in uno studio su 381 casi pediatrici di EoE, Liacouras valutò l'efficacia di 2 diversi regimi dietetici.

I bambini con SPT e APT positivi vennero sottoposti a dieta di eliminazione. Di questi il 56% (75/132) presentò una totale regressione della sintomatologia e una normalizzazione del quadro istologico.

Gli altri 172 bambini, 115 SPT e APT negativi e 57 SPT e APT positivi ma che non avevano risposto alla dieta di eliminazione, furono sottoposti a dieta elementare con formula di AAs esclusiva, con unica concessione in aggiunta alla formula dei succhi di uva e mela.

Nel 97% dei bambini fu osservata una completa regressione della sintomatologia, con totale normalizzazione del quadro istologico dopo 4-5 settimane di dieta.

La reintroduzione degli alimenti, uno nuovo ogni 5 giorni, dimostrò per molti di essi una recidiva clinica e/o istologica di malattia. Solo 3 pazienti mostrarono di aver acquisito nel tempo la tolleranza nei confronti degli alimenti precedentemente eliminati a causa di tali recidive, a distanza di 31-46 mesi e 26/160 (16%) non riuscirono a reintrodurre alcun alimento, continuando ad assumere la sola formula di AAs²⁷.

Da allora altri studi hanno dimostrato che una percentuale elevata di pazienti raggiunge una remissione clinico-istopatologica in risposta ad una dieta elementare, oligoantigenica o comunque restrittiva^{25 43 44}.

Poiché i dati disponibili suggeriscono che difficilmente si sviluppa tolleranza spontanea, anche dopo diete prolungate, non sono consigliate le terapie desensibilizzanti. In alcuni pazienti l'eliminazione di alimenti riconosciuti come *offending* potrebbe continuare indefinitamente.

È molto importante che nella scelta del regime dietetico si tenga conto dello stile di vita del paziente, della sua compliance e delle risorse della sua famiglia.

È inoltre fortemente raccomandata la consulenza di un nutrizionista per assicurare un adeguato apporto di calorie, macronutrienti, vitamine e micronutrienti.

La terapia medica: i corticosteroidi

La somministrazione di **corticosteroidi per via sistemica** non è consigliata nella terapia di base dell'EoE e debbono essere prescritti solo nelle complicanze gravi, come disfagia severa, perdita di peso e nei pazienti ospedalizzati. Anche in questi casi non ne è raccomandato l'uso a lungo termine. I corticosteroidi per via sistemica, rispetto ai cortisonici topici deglutiti, non comportano un maggior controllo dei sintomi né la diminuzione dell'infiltrazione eosinofila, mentre il numero e la gravità degli eventi avversi è significativamente maggiore⁴⁵.

I **corticosteroidi topici** inducono remissione della patologia, anche se sono stati descritti casi di resistenza con mancata risposta istologica.

Le dosi consigliate dei vari steroidi sono elencate in Tabella VI.

Se si escludono le micosi locali, le terapie a breve termine non comportano rilevanti eventi avversi.

Fino al 2007 la terapia corticosteroidica si basava sull'uso del fluticasone; studi successivi hanno dimostrato l'efficacia della soluzione viscosa di budesonide, con qualche evidenza anche sulla reversibilità della fibrosi esofagea.

In considerazione delle possibili ricadute, dell'infiammazione esofagea e delle complicanze della patologia, quando non trattata, è raccomandato continuare la terapia corticosteroidica anche dopo la remissione clinico-patologica.

Lo schema a lungo termine deve essere individualizzato per ogni paziente ed, oltre al controllo degli eventi avversi, nei bambini andrà attentamente monitorata la crescita staturale.

La terapia medica: gli Inibitori di Pompa Protonica (Proton Pump Inhibitors – PPIs)

Nell'update ²⁵ delle raccomandazioni del 2007 ³⁹, si ribadisce che proprio la mancata risposta clinico-patologica alla terapia con PPIs, in pazienti con sintomi compatibili ed eosinofilia esofagea isolata, costituisce un criterio per la diagnosi di EoE, pur essendo nota anche una forma di **PPI-responsive esophageal eosinophilia**.

Tab. VI. Dosi raccomandate dei corticosteroidi per l'EoE.

Corticosteroidi topici deglutiti	Dose iniziale
Fluticasone (spruzzato da inalatore e deglutito)	Adulti: 440-880 mcg * 2/die
	Bambini: 88/440 mcg * 2-4/die (fino ad un massimo dose adulti)
Budesonide (come sospensione viscosa)	Bambini < 10 anni: 1 mg/die
	Bambini > 10 anni e adulti: 2 mg/die
Corticosteroidi sistemici	
Per casi severi (stenosi esofagea, perdita di peso, ospedalizzazione)	
Prednisone	1-2-mg/kg

La dose raccomandata per escludere la diagnosi di MRGE o di una forma PPI-responsive è, negli adulti, 20-40 mg per 1-2 volte/giorno per 8-12 settimane, mentre nei bambini è 1 mg/kg/dose per 2 volte/giorno, fino alla dose massima raccomandata negli adulti. Sebbene l'effetto terapeutico dei PPIs sia essenzialmente riconducibile al blocco della secrezione acida, è tuttavia possibile che si esplichino anche mediante altri meccanismi.

Anche nelle forme di EoE non responsive i PPIs possono dare comunque un beneficio nell'alleviare i sintomi di una eventuale MRGE secondaria, ma non sono efficaci in monoterapia e non costituiscono il trattamento di prima scelta per i pazienti con EoE.

Non è neanche raccomandata la monoterapia con PPIs a lungo termine dopo la remissione: l'unico studio, metodologicamente debole perché retrospettivo e senza gruppo di controllo, avrebbe dimostrato solo il controllo della sintomatologia, ma non la regressione delle alterazioni istologiche ⁴⁶. Resterebbe, quindi, da valutare l'effetto della persistente infiammazione eosinofila sul rischio di complicanze gravi (stenosi, rottura esofagea ecc.).

Altre terapie mediche: sodio cromoglicato, antileucotrieni, farmaci biologici, farmaci immunosoppressivi

La terapia con sodio cromoglicato, antileucotrieni, immunosoppressori (azatioprina o 6-mercaptopurina) non è raccomandata per la mancanza di effetti terapeutici, clinici ed istologici, e in rapporto ai potenziali eventi avversi.

I trials clinici sui farmaci anti-IL-5, reslizumab ⁴⁷ e Mepolizumab ⁴⁸, anti-IL-13 ed anti-eotassina, sembrano dimostrare una buona efficacia nel ridurre l'eosinofilia esofagea, ma non nel controllo dei sintomi; si tratta comunque di studi di scarsa qualità metodologica e sponsorizzati dalle ditte produttrici.

Bibliografia

- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. *Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.
- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. *AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews*. J Clin Epidemiol 2009;62:1013-20.

- 3 Guyatt G, Rennie D, Meade M, et al.: *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. J Med Libr Assoc 2002;90:483.
- 4 Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011]*. Chichester: Wiley-Blackwell 2011.
- 5 Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. *Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences*. Allergy 2012;67:477-90.
- 6 Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. *Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue*. Anat Rec 1998;252:418-25.
- 7 Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. *Esophageal eosinophilia with dysphagia, a distinct clinicopathologic syndrome*. Dig Dis Sci 1993;38:109-16.
- 8 Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. *Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings [in German with English abstract]*. Schweiz Med Wochenschr 1994;124:1419-29.
- 9 Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. *Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid -based formula*. Gastroenterology 1995;109:1503-12.
- 10 Soon IS. *Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children: systematic review and meta-analysis*. JPGN 2013, in press.
- 11 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. *14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:30-6.
- 12 Franciosi JP, Tam V, Liacouras CA, et al. *A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:415-9.
- 13 Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. *Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1054-9.
- 14 Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. *Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:621-9.
- 15 Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. *Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis*. J Clin Invest 2006;116:536-47.
- 16 Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. *IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1292-300.
- 17 Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. *Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:214-9.
- 18 Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. *Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis*. J Immunol 2010;184:4033-41.
- 19 O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. *Filaggrin in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:R2.
- 20 Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. *Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses*. Mucosal Immunol 2008;1:289-96.
- 21 Ziegler SF. *The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders*. Curr Opin Immunol 2010;22:795-9.
- 22 Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, et al. *Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis*. Nat Genet 2010;42:289-91.
- 23 Lim EJ, Blanchard C et al. *Epigenetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CBP-mediated histone 3 acetylation*. J Biol Chem 2011;288:13193-204.
- 24 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
- 25 Liacouras A, Furuta GT, Hirano I, et al. *Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.
- 26 Spergel J, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. *Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:461-7.
- 27 Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. *Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children*. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1198-206.
- 28 Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, et al. *Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:509-11.
- 29 Collins MH, Blanchard C, Abonia JP, et al. *Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:621.
- 30 Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, et al. *Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:496-502.
- 31 Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, et al. *Local B*

- cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010;59:12-20.
- 32 Yen EH, Hornick JL, Dehlink E, et al. *Comparative analysis of FcepsilonRI expression patterns in patients with eosinophilic and reflux esophagitis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:584-92.
- 33 Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. *Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531-5.
- 34 Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, et al. *Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1155-7.
- 35 Ridolo E, De Angelis G, Dell'Aglio P, et al. *Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein*. *American College of Allergy, Asthma & Immunology doi:10.1016/j.anai.2010.10.010* 2011.
- 36 Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. *Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children?* *J Clin Gastroenterol* 2007;41:451-3.
- 37 Almansa C, K Murli, Buchner AM, et al. *Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults*. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828-33.
- 38 Ramirez R, Jacobs RL. *Eosinophilic esophagitis treated with immunotherapy to dust mites*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:503-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.053>
- 39 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. *Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment*. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
- 40 Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. *First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium 2007*. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
- 41 Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. *Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824-32.
- 42 Abu-Sultaneh SM, Durst P, Maynard V, et al. *Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis*. *Dig Dis Sci* 2011;56:97-102.
- 43 Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. *Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
- 44 Spergel J, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. *Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.
- 45 Elliott EJ, Thomas D, Markowitz JE. *Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis*. *The Cochrane Library* 2012, Issue 3.
- 46 Levine J, Lai J, Morris E, et al. *Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:363-6.
- 47 Spergel J, Rothemberg ME, Collins MH, et al. *Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456-63.
- 48 Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. *An antibody against il-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis*. *Gastroenterology* 2011;141:1593-604.
- 49 Berni Canani R, Cosenza L, Nocerino R, et al. *I nuovi scenari delle allergie alimentari in età pediatrica*. *Prospettive in Pediatria* 2011;41:173-9.

Take Home Messages

(da Liacouras 2011- modificata)

COSA SAPPIAMO

1. L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica
2. Essa è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (> di 15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie, distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago
3. La diagnosi si basa sui seguenti 3 criteri:
 - a. **sintomi clinici di disfunzione esofagea** (definita come disfagia, ostruzione da bolo alimentare, bruciore retrosternale, rigurgiti, dolore toracico, difficoltà nell'alimentazione, scarso accrescimento, nausea o vomito)
 - b. riscontro in almeno un campione bioptico di almeno 15 EOS/hpf (*High Power Field*)
 - c. **manca di risposta istologica a 6-8 settimane di trattamento con inibitori di pompa protonica (PPIs) ad alte dosi o normale pHmetria dell'esofago distale.**
4. Gli PPS non sono indicati in monoterapia e non costituiscono il trattamento terapeutico di prima scelta.
5. La terapia dell'esofagite eosinofila si basa attualmente sui seguenti interventi: la dieta, i corticosteroidi e gli inibitori di pompa protonica.
6. Tra gli interventi dietetici efficaci ricordiamo la dieta a base di aminoacidi, la dieta basata sui risultati di test allergologici e quella basata sull'eliminazione dei più comuni allergeni alimentari.
7. La somministrazione di **corticosteroidi per via sistemica** non è consigliata nella terapia di base dell'EoE e deve essere prescritta solo nelle complicanze gravi, come disfagia severa, perdita di peso e nei pazienti ospedalizzati.
8. Tra gli steroidi topici vi è un'efficacia maggiore della soluzione viscosa di budesonide rispetto al fluticasone.

COSA NON SAPPIAMO

1. La fisiopatologia dell'**esofagite eosinofila PPI-responsive**.
2. Biomarker e sostanze molecolari che ci possano aiutare nella diagnosi di esofagite eosinofila.
3. L'accuratezza predittiva terapeutica degli skin prick test e dei patch test nei soggetti con esofagite eosinofila.
4. L'importanza di trattare soggetti asintomatici con eosinofilia esofagea isolata.
5. La storia naturale dell'esofagite eosinofila con il tasso di complicanze.

L'educazione terapeutica nel paziente con rinite allergica

Laura Montalbano*, Velia Malizia*, Giuliana Ferrante**, Roberta Antona*, Stefania La Grutta* **



Parole chiave: rinite allergica, counselling, compliance, autogestione, qualità della vita

Abstract

Si stima che la prevalenza di rinite allergica (RA) sia del 33-35% in soggetti di età compresa tra i 6 e i 14 anni. La comunicazione e l'educazione del paziente hanno un ruolo centrale nella gestione della rinosinusalite allergica al fine di ottenere un adeguato livello di *compliance* alle prescrizioni e per delegare al paziente adeguati spazi di autocontrollo e autogestione, sotto la supervisione del curante. L'educazione terapeutica può costituire un valido strumento per affrontare in modo multidisciplinare le tematiche connesse al *management* del bambino affetto da rinite allergica.

Introduzione

In Europa più di 80 milioni di persone soffrono di patologie allergiche; il trend di crescita della prevalenza di queste patologie stima che, nel 2015, circa la metà della popolazione europea soffrirà di malattie allergiche. Se si considera in particolare la rinite allergica (RA), si stima che oggi nel mondo siano ben 61 milioni le persone affette. In Italia si stima che la prevalenza di RA sia del 33-35% in soggetti di età compresa tra i 6 e i 14 anni¹. La sintomatologia tipica della RA deriva dalla infiammazione della mucosa nasale e si traduce in:

- sensazione di naso ostruito;
- gocciolamento nasale;
- prurito a livello del naso o del palato;
- starnutazione ripetuta.

A seconda del tipo di allergene a cui si è sensibi-

lizzati, la RA può manifestarsi solo in alcuni periodi dell'anno o durante tutto l'anno, con un impegno sintomatologico variabile da lieve a moderato-grave in ragione dell'impatto sulle attività quotidiane e sul riposo notturno. La comunicazione e l'educazione del paziente hanno un ruolo centrale nella gestione della RA, al fine di ottenere un adeguato livello di *compliance* alle prescrizioni e per poter delegare al paziente, sotto la supervisione del curante, adeguati spazi di autocontrollo e autogestione.

L'educazione terapeutica

In *real life* la gestione terapeutica della RA consente di controllare i sintomi e ridurre l'impatto sulla qualità della vita. Occorre però considerare che la cronicità

* Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) "A. Monroy", Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo; ** Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Palermo

della patologia impone al paziente il mantenimento nel tempo della aderenza alle prescrizioni mediche, al fine di evitare l'insorgenza di possibili complicanze. Pertanto, la gestione della RA è un compito complesso, che oltre alla prescrizione dei farmaci include anche la presa in carico delle problematiche connesse all'evitamento dei triggers. L'educazione terapeutica (ET) è un processo indispensabile per la gestione delle patologie croniche, che accompagna il paziente e la famiglia lungo tutto il percorso dalla diagnosi all'accettazione della terapia, e si propone i seguenti obiettivi:

- Modificare i comportamenti che costituiscono fattori di rischio per specifiche patologie.
- Informare la popolazione interessata sui servizi sanitari e sul loro uso appropriato ed efficace.
- Ottenere l'adesione consapevole della famiglia alle scelte terapeutiche.

In generale è noto che l'educazione implica le fasi della informazione, comprensione e accettazione critica, ciò perché è necessario sottoporre a valutazione critica le informazioni diffuse dai mezzi di comunicazione di massa ed allo stesso tempo fornire gli strumenti per ottenere conoscenze valide, al fine di diminuire la distanza tra la conoscenza del professionista e la conoscenza necessaria al paziente per esercitare il suo diritto alla salute ². Il fine ultimo dell'educazione è, dunque, la modificazione di un comportamento che si basa sull'informazione, il rinforzo e il modellamento del comportamento. Sappiamo che la famiglia è il primo ambito in cui si determina uno stile di vita favorevole alla salute del bambino, mentre successivamente hanno influenza la scuola, gli altri adulti, i compagni, i mezzi di comunicazione di massa ². Pertanto, il processo di ET nel bambino con patologia cronica non può prescindere da una modalità operativa di ampio e costruttivo coinvolgimento del nucleo familiare e delle principali figure di riferimento nel contesto dei pari. Un principio fondamentale dell'ET è quello della valorizzazione del ruolo e del contenuto dell'informazione medica fornita al paziente che assume il compito non soltanto di veicolare le nozioni, ma soprattutto, di avviare quel processo di *empowerment* necessario per modificare i comportamenti che riguardano la salute.

La *Preventive Services Task Force* indica che alcune raccomandazioni vanno applicate per rendere efficace il *counseling* ³:

- Tener in considerazione le opinioni e l'ambiente culturale della famiglia, adattando l'intervento educativo e i consigli alla percezione che i pa-

zienti hanno della loro salute e della loro capacità di modificare i comportamenti dannosi.

- Informare in modo completo i pazienti sugli effetti attesi della terapia e su quando attendersi questi effetti, al fine di evitare che si scoraggino.
- Partire da piccoli cambiamenti piuttosto che grandi (è più semplice aggiungere un nuovo comportamento che eliminarne uno già radicato).
- Dare istruzioni e informazioni specifiche.
- Collegare i nuovi comportamenti a quelli vecchi.
- Ottenere un impegno esplicito da parte del paziente e/o dei genitori (Contratto Terapeutico).
- Utilizzare una combinazione di strategie (*counseling* individuale, lezioni di gruppo, materiale audiovisivo e scritto).
- Coinvolgere più operatori (approccio multidisciplinare).
- Mettere in contatto tra loro le famiglie che condividono le stesse difficoltà.
- Controllare il progresso attraverso visite periodiche.

Ruolo dell'educazione terapeutica nella gestione della rinite allergica

La RA è spesso sottovalutata in termini di impatto sulla vita del paziente, ma è ben noto che può gravemente peggiorarne la qualità di vita. In particolare, durante il periodo di massima esposizione ai pollini, i pazienti pollinosici presentano un notevole aumento dei classici sintomi nasali, ai quali si aggiungono la comparsa di cefalea, stanchezza, irritabilità e difficoltà alla concentrazione; inoltre, si registra un peggioramento della qualità del sonno, dipendente anche da una buona funzione nasale, con conseguente sonnolenza diurna e ridotta capacità di concentrazione. Tali alterazioni sono legate alla gravità della rinite, visto che l'80% dei soggetti affetti da una rinite moderata-grave riferiscono uno scadimento della loro qualità di vita, rispetto al 40% dei pazienti con rinite lieve. Nel bambino con RA i sintomi di mancato controllo della patologia causano irritabilità, difficoltà di concentrazione, riduzione del rendimento scolastico e maggiore richiesta di prestazioni sanitarie (Fig. 1). L'ET può costituire un valido strumento per affrontare in modo multidisciplinare le tematiche connesse al *management* del bambino affetto da RA; infatti, nella valutazione globale delle problematiche i piccoli pazienti



Fig. 1. Le istanze del paziente con RA: dalla richiesta della prestazione sanitaria alla presenza del sintomo.

ed i genitori sono guidati ed aiutati ad affrontare con maggior consapevolezza e capacità di gestione tutti gli aspetti organizzativi connessi a questa patologia, altrimenti causa di disagio per il singolo e per l'ambiente familiare⁴.

Metodologia della educazione terapeutica

Per una corretta ET è bene seguire uno schema metodologico sempre uguale, apportando soltanto qualche modifica di contenuto sulla base delle indicazioni della *Preventive Services Task Force*³. La *valutazione clinica* del paziente e la *diagnosi* di RA costituiscono i presupposti essenziali per la successiva fase di *valutazione testologica* (intesa come somministrazione di test/questionari), utili alla definizione della gravità dei sintomi, del loro impatto sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. Successivamente è importante la fase della *comunicazione* della diagnosi. L'importanza della comunicazione diagnostica è fondamentale perché permette al paziente/famiglia di avere una prima percezione chiara di ciò di cui si sta parlando; in tale contesto occorre anche fornire le rassicurazioni alla famiglia, consigliando il percorso dell'ET che li guiderà verso un cambiamento nello stile di vita, adattandolo alle esigenze che la patologia richiede. L'inizio del percorso di ET implica la stipula del cosiddetto "*Contratto terapeutico*" tra i profes-

nisti coinvolti nel processo diagnostico-terapeutico (Pediatra, Allergologo, Psicologo), il paziente e/o la famiglia. Il patto implica per ambedue le parti una forte motivazione ed impegno nell'apprendere e mettere in pratica le nuove regole comportamentali. Usualmente il programma di ET si sviluppa in tre incontri, con la partecipazione di tutti i professionisti facenti parte del team multidisciplinare. Ciascuno dei professionisti esporrà con un linguaggio semplice e facilmente comprensibile per "non addetti ai lavori" le caratteristiche della patologia, le scelte terapeutiche, i vantaggi e le implicazioni della terapia, nonché le modifiche comportamentali utili alla migliore gestione della RA. Le competenze acquisite verranno valutate alla successiva visita di controllo, attraverso una serie di strumenti (questionari) atti ad indagare la modifica dei sintomi e dell'impatto sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia; i risultati verranno confrontati con quelli del primo incontro e, qualora si riterrà opportuno, l'equipe multidisciplinare provvederà ad effettuare al paziente/famiglia un "ripasso" del precedente incontro.

Conclusioni

Gli obiettivi dell'ET mirano a raggiungere per il paziente e la sua famiglia una migliore comprensione della malattia e della sua gestione, una maggiore autonomia e consapevolezza riguardo l'opportunità/necessità dell'intervento del medico o al contrario circa la possibilità di mantenere in autonomia una gestione efficace, sulla base delle conoscenze acquisite (riduzione a lungo termine del numero delle visite e dell'uso dei farmaci), un aumento della motivazione e

Tab. 1. Metodologia del processo di educazione terapeutica.

Valutazione clinica e diagnosi di RA
"Contratto terapeutico"
Counseling individuale (o in alcuni casi di gruppo)
Nozioni base sulla patologia
Nozioni specifiche sui sintomi soggettivi
Impatto sulla qualità di vita
Educazione alla farmacoterapia più adatta
Strategie preventive dei sintomi
Monitoraggio periodico e valutazione delle competenze acquisite

della condivisione delle scelte terapeutiche, un minor rischio di insorgenza di complicanze, un miglioramento dei sintomi e soprattutto una forte rassicurazione per la famiglia, una maggiore soddisfazione da parte dei genitori ed un minore rischio di insoddisfazione circa i possibili fallimenti del trattamento (mancanza di guarigione assoluta).

In conclusione, l'ET ha molteplici effetti che mirano al miglioramento dell'efficienza del processo clinico-terapeutico con auspicabile conseguente riduzione dei costi connessi alla RA; tutto ciò consente al medico di implementare e consolidare la dimensione multidisciplinare delle sue attività e contemporaneamente permette al paziente ed alla famiglia di conseguire e conservare il miglioramento complessivo per la gestione della RA, attraverso l'acquisizione della autonomia gestionale, l'adattamento alla quotidianità, il raggiungimento e mantenimento di una migliore condizione di qualità di vita.

Bibliografia

- ¹ Bettoncelli G. *Dalla rinite all'asma: basi per un approccio razionale*. Rivista SIMG 2008;1:23-25.
- ² Panizon F. *L'educazione sanitaria. Manuale di puericoltura pratica*. Roma: La nuova Italia Scientifica 1982.
- ³ *Preventive Services Task Force: guide to clinical preventive services*. II edition. Baltimore: William and Wilkins 1996.
- ⁴ Ersser SJ, Latter S, Sibley A, et al. *Psychological and educational interventions for atopic eczema in children*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD004054.

Vitamina D, allergie ed asma

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento Ambientale e Monitoraggio Pazienti (AIMP) della SIAIP

Auro Della Giustina¹, Massimo Landi², Federica Bellini³,
Mariangela Bosoni⁴, Giuliana Ferrante⁵, Marzia Onorari⁶,
Alessandro Travaglini⁷, Giuseppe Pingitore⁸, Salvatore Tripodi⁹ (coordinatore)



Parole chiave: vitamina D, allergia, asma, dermatite atopica, anafilassi

Abstract

Nonostante il suo ruolo "fisiologico" rimanga quello di favorire l'assorbimento intestinale di calcio rendendolo così disponibile per le ossa, negli ultimi anni si è assistito ad un crescente interesse per il ruolo che la vitamina D pare rivestire in varie patologie, in primis le patologie autoimmuni e tumorali. Cercheremo qui di analizzare se e quali siano al momento le reali evidenze riguardo il ruolo della vitamina D nelle comuni patologie pneumoallergologiche infantili.

Negli ultimi tempi l'interesse del mondo scientifico nei confronti della vitamina D è andato via via aumentando e si sono susseguiti studi volti ad evidenziare come un adeguato apporto di vitamina D possa rivestire un ruolo importante per la prevenzione di patologie sia di tipo tumorale (carcinoma intestinale, dell'ovaio, della mammella e della prostata) sia di malattie metaboliche come il diabete mellito di tipo 1, nonché di malattie cardiovascolari tipo l'ipertensione arteriosa, l'osteoporosi senile e malattie autoimmuni come la sclerosi multipla. Recentemente, infine, è stato ipotizzato un ruolo etio-patogenetico della Vitamina D anche nelle malattie allergiche e nell'asma.

Si è giunti alla conclusione che l'effetto protettivo della vitamina D nei confronti delle patologie tumorali sia dovuto all'azione inibente dell'1,25 (OH)₂ D, il metabolita renale della Vitamina D, sulla proliferazione cellulare sia delle cellule sane che di quelle tumorali. A fronte di tutto questo, non ci sono tuttavia dimostrazioni che il deficit di Vitamina D abbia un ruolo "diretto" nell'insorgenza di tali patologie.

La vitamina D 1,25(OH)₂ D e i suoi metaboliti sono ormoni e precursori ormonali piuttosto che vitamine, dal momento che, in determinate condizioni, possono essere sintetizzati dal nostro organismo, ed è coin-

¹ Servizio Sanitario Nazionale, Pediatra di Famiglia, Forno Taro (PR); ² Pediatria di Gruppo Asl TO1 - Torino; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ⁴ UOC Pediatria Ospedale di Magenta (MI); ⁵ Dipartimento di Scienze per la promozione della salute e Materno-Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ⁶ ARPA Toscana; ⁷ Centro Monitoraggio Aerobiologico, Università Studi Roma Tor Vergata; ⁸ Unità di Allergologia, Ospedale G.B. Grassi, Roma; ⁹ Servizio di Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma

aurodella@alice.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

volta nella regolazione dell'omeostasi minerale. Le radiazioni ultraviolette determinano nella cute la conversione fotochimica del 7deidrocolesterolo in vitamina D; successivamente a livello epatico questa viene idrossilata in posizione 25 da enzimi mitocondriali e microsomiali simili al citocromo P450. L'attività di questa idrossilasi non è sottoposta a stretta regolazione e il metabolita risultante, la 25-idrossivitamina D rappresenta la principale forma circolante e di deposito della vitamina D; circa l'88% di questa circola legata alla specifica proteina legante, lo 0,03% è in forma libera e la quota restante è legata all'albumina. La seconda idrossilazione, necessaria per la formazione dell'ormone attivo, avviene nei reni. La 25-idrossivitamina D-1 alfa-idrossilasi è un'ossidasi a funzione mista simile al citocromo P450, espressa dalle cellule del tubulo contorto prossimale e sottoposta ad una stretta regolazione.

Fino a poco tempo fa si sosteneva che la conversione della vitamina D a metabolita attivo avvenisse esclusivamente a livello renale. Recenti scoperte hanno portato alla luce come in realtà altre cellule di diversi organi esprimano i recettori per la vitamina D: tipico esempio ne è il sistema immunitario (linfociti T e B, monociti, APC cellule presentanti l'antigene includendo anche macrofagi e cellule dendritiche) ¹. Al riguardo si è potuto accertare che la vitamina D esercita i suoi effetti sul sistema immunitario, in particolare andando ad aumentare l'espressione della cateciclina hCAP18, importante nella difesa contro agenti patogeni del tratto respiratorio ². Questa cateciclina viene infatti prodotta dai neutrofili e dagli epitelii sulla base di un segnale infiammatorio mediato da diverse citochine: tale proteina sembrerebbe determinare la chemiotassi delle cellule dell'immunità innata attivando una risposta infiammatoria nei confronti di diversi microrganismi. La vitamina D per quanto riguarda sempre l'immunità innata stimola la produzione dei peptidi cationici, della defensina beta 2 e 4 ².

Ma quali sono al giorno d'oggi i valori sierici raccomandabili di vitamina D? Schematicamente si possono indicare come sufficienti valori di 25-OH-D ≥ 20 ng/ml, insufficienti < 20 ng/ml e rachitogeni $15 < \text{ng/ml}$. Per garantire un adeguato apporto di vitamina D, l'AAP ha innalzato la dose di raccomandazione giornaliera di assunzione per i bambini ed adolescenti riportandola, come già era in passato ³, alle attuali 400 UI ⁴, raccomandando di iniziare tale supplementazione fin dai primissimi giorni di vita.

Vitamina d e rinite allergica

Un aspetto interessante riguarda l'esposizione a latitudini diverse: sulla base della letteratura esistente⁵, le alte latitudini, (valutate in considerazione della residenza al momento della nascita ed al colloquio), con bassa presenza di UVR, potrebbero essere associate ad una minore frequenza di allergia, mentre le maggiori misure di esposizione UVR (basse latitudini) e di vitamina D sarebbero associate con un aumento della probabilità di avere una storia di rinite allergica o asma o entrambe le condizioni durante l'infanzia (Fig. 1).

Uno studio australiano ⁶ partendo dall'osservazione della crescente prevalenza di allergia al diminuire della distanza dall'Equatore e associazioni positive con radiazione ultravioletti ambientali ha cercato di descrivere ogni variazione latitudinale della prevalenza di allergia nell'infanzia e di valutare, in parallelo, le singole associazioni tra la radiazione ultravioletta (UVR) - e la vitamina D connesse con la rinite allergica e l'asma od entrambe le condizioni.

Le conclusioni hanno dimostrato che l'associazione inversa tra latitudine ed asma non dipende dagli UVR ma è rappresentata da altri fattori climatici come la temperatura. Viene segnalato che la supplementazione con olio di fegato di merluzzo prima dei 15 anni di età è associata ad un aumento della probabilità di avere sia l'asma che la rinite allergica fornendo un razionale per una valutazione del possibile ruolo della precoce supplementazione di vitamina D per lo

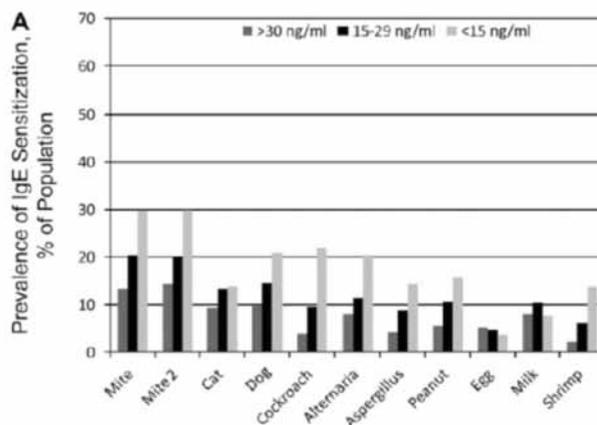


Fig. 1. Livelli di Vitamina D ed allergia alimentare e ambientale negli Stati Uniti: risultati del National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 (da Sharief et al., 2011 ³⁵, mod.).

sviluppo di allergia nell'infanzia. Probabilmente sono implicati anche patterns diversi dell'esposizione solare nella sensibilizzazione allergica. Alle stesse conclusioni giunge uno studio svedese ⁷.

Asma e wheezing

L'asma, nel suo fenotipo allergico, è classicamente determinata da un'aumentata attività delle cellule TH2 con conseguente produzione di IgE e citochine infiammatorie che causano iperattività delle vie aeree con infiammazione prevalentemente eosinofila. Negli ultimi tempi l'interesse si è focalizzato sul possibile ruolo protettivo della vitamina D nei riguardi dell'asma bronchiale.

Gupta e coll. hanno evidenziato una relazione inversa tra concentrazione sierica di Vitamina D e gravità delle crisi asmatiche, numero di riacutizzazioni e bisogno di ricorrere a CSI; nello stesso studio è emerso inoltre come livelli ottimali di vitamina D fossero associati ad un buon controllo della patologia ⁸.

Searing et al. hanno visto come insufficienti valori sierici di vitamina D fossero presenti in bambini asmatici, con una correlazione inversa tra livelli di vitamina D - IgE totali e positività degli SPT.

Da un punto di vista funzionale è stato anche dimostrato che uno stato carenziale comporti una riduzione del FEV1 in pazienti con asma lieve-moderato.

La vitamina D sembrerebbe inoltre modulare svariati effetti indotti dalle citochine attraverso differenti cellule del sistema immunitario e tali effetti talora parrebbero essere dose dipendenti; infatti dosaggi congrui di vitamina D inibiscono la produzione sia delle citochine TH1 che TH2 mentre elevate concentrazioni sembrerebbero addirittura amplificare le risposte TH2 ⁹.

La Vitamina D aumenta la produzione di citochine antinfiammatorie come IL 10 sia direttamente che indirettamente qualora in associazione con glucocorticoidi ¹⁰.

Per quanto riguarda il rimodellamento delle vie aeree proprio della malattia asmatica, alcuni studi dimostrano che la vitamina D agisce sul rimodellamento attraverso un effetto diretto sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce delle vie aeree, influenzandone anche la crescita e la contrattilità ¹¹.

Riguardo poi i rapporti tra vitamina D e wheezing, un deficit prenatale di vitamina D parrebbe predisporre all'insorgenza di wheezing nonché asma successiva, influenzando negativamente lo sviluppo del polmone

nonché del sistema immunitario fetale ¹². Un'assunzione adeguata di vitamina D in gravidanza sembrerebbe infatti esercitare un'azione protettiva sull'insorgenza di asma e wheezing infantile, specie nella prole di sesso maschile ¹³: questo pare essere dovuto all'azione sinergica della vitamina D con il 17 beta estradiolo che comporterebbe una upregulation dei recettori con conseguente riduzione del catabolismo della vitamina D medesima ¹⁴. Nati da mamme con carenza di vitamina D durante la gravidanza sono predisposti ad un aumentato rischio di wheezing ricorrente a 3 anni di età ¹⁵; bambini con diagnosi di wheezing hanno il doppio di probabilità di sviluppare rachitismo, mentre soggetti con diagnosi di rachitismo severo presentano wheezing con un'incidenza dieci volte superiore ¹⁶.

L'assunzione aggiuntiva di 100 UI di vitamina D/die nel primo e secondo trimestre di gravidanza pare sia associato ad un minor rischio di wheezing e asma durante l'età infantile ¹⁵.

Quello che rimane da chiarire sono gli effettivi meccanismi fisiopatogenetici che stanno alla base del rapporto tra insorgenza di wheezing, asma e deficit di vitamina D.

Vitamina D e resistenza alla terapia steroidea

Il meccanismo molecolare della resistenza ai glucocorticoidi nei bambini è poco chiaro e non è mai stata data una definizione comune del concetto di resistenza steroidea.

La resistenza congenita allo steroide derivante da eventuali mutazioni a carico dei recettori stessi è rara ¹⁷.

La resistenza invece acquisita è più comune e viene spesso superata incrementando la posologia del farmaco stesso a discapito però di un aumento dei diversi effetti collaterali ben noti nelle terapie steroidee condotte a dosaggi elevati per tempi prolungati.

Ci sono diversi potenziali meccanismi alla base della resistenza alla terapia steroidea ma questi sono stati principalmente studiati nei soggetti adulti ¹⁸.

Il meccanismo fisiopatologico alla base delle risposte allergiche prevede la partecipazione iniziale delle cellule APC dell'immunità innata con conseguente attivazione della risposta da parte dei linfociti TH2. I linfociti T regolatori, attraverso la produzione di citochine quali IL10 e TGF beta, modulano negativamente l'attivazione di questa risposta immunitaria che inevitabilmente comporta l'infiammazione delle vie aeree

e il fenomeno dell'iperreattività; la riduzione dell'attività dei linfociti T regolatori è stata correlata alla resistenza alla terapia con glucocorticoidi ¹⁹.

Negli anni, diversi studiosi hanno voluto sottolineare come la vitamina D possa essere implicata in un aumento del reclutamento dei linfociti T regolatori ²⁰ in condizioni di carenza di vitamina D si è infatti visto come i linfociti T regolatori non solo fossero ridotti di numero ma soprattutto fosse ridotta la loro funzionalità ed efficacia.

Un piccolo studio pilota ha evidenziato inoltre come l'assunzione di vitamina D in soggetti asmatici aumentasse la risposta alla terapia con desametasone ²⁰.

Quindi potremmo supporre che potenzialmente la vitamina D possa incrementare la risposta terapeutica ai glucocorticoidi in quei soggetti che presentino resistenza allo steroide.

Un altro studio condotto da Sutherland et al. ²¹ ha visto una associazione tra basse concentrazioni di vitamina D e compromessa funzionalità polmonare, aumento dell'iperreattività delle vie aeree e riduzione alla risposta steroidea in un gruppo di soggetti affetti da asma medio-grave. Elevate concentrazioni di vitamina D sono state invece messe in relazione con un aumento dell'espressione delle proteine MPK-1 da parte delle cellule mononucleate del sangue.

Questi enzimi vengono solitamente utilizzati dai glucocorticoidi in vie di segnalazione che determinano una riduzione della sintesi delle citochine e chemochine implicate nei processi flogistici e un aumento invece di altre proteine, tra cui l'annexina 1 e alcune map chinasi fosfatasi, le quali impediscono la stabilizzazione dell'mRNA messaggero che codifica per proteine ad attività infiammatoria ²¹.

Un altro meccanismo implicato nella resistenza ai glucocorticoidi prevede la capacità di regolare l'espressione dei geni coinvolti nei fenomeni infiammatori e la regolazione dei recettori dei glucocorticoidi stessi. In vitro concentrazioni fisiologiche di vitamina D aggiunte al desametasone aumentano significativamente l'espressione delle proteine MPK-1 nelle cellule mononucleate periferiche rispetto al desametasone da solo, suggerendo quindi che l'aggiunta della vit. D possa ridurre la dose efficace di desametasone richiesta per quel paziente ²².

Quindi è importante sottolineare come l'aggiunta di vit. D in un paziente asmatico possa non solo determinare un miglioramento della sintomatologia, ma anche della risposta alla terapia con steroidi soprattutto nel lungo termine potendo comportare quindi una ri-

duzione della posologia di questi farmaci evitando i noti effetti collaterali ²².

Vitamina D e esacerbazioni asmatiche

Le infezioni virali del tratto respiratorio comportano per i soggetti asmatici un aumento delle riacutizzazioni della loro patologia, questo sia nei bambini che nei soggetti adulti ²³.

Le infezioni da rhinovirus, ad esempio, inducono uno stato infiammatorio a carico delle vie aeree, incrementando non solo la gravità delle riacutizzazioni asmatiche, ma conducendo anche ad un'infezione che decorre sicuramente con una gravità maggiore rispetto a soggetti non affetti da asma ²³.

Stanno emergendo nuove evidenze che portano alla luce come soggetti con un apporto inadeguato di vit. D presentino un numero maggiore all'anno di infezioni respiratorie e che queste decorrano con una gravità maggiore ²⁴.

Uno studio prospettico di coorte ha misurato le diverse concentrazioni di vitamina D in 198 soggetti osservando come gli individui che presentassero concentrazioni di vitamina D superiori a 38ng/ml avessero un rischio di infezioni virali del tratto respiratorio ridotto di due volte ²⁵.

Da questi dati si evince come sia importante non solo identificare precocemente stati carenziali di vitamina D, ma anche impostare tempestivamente un'adeguata supplementazione al fine di poter prevenire, sia nei soggetti adulti che nei bambini, numerose patologie.

Vitamina D e allergia alimentare

Anche se il ruolo della vitamina D in funzione extra-scheletrica è sicuramente intrigante e non deve essere sottovalutato, in questo momento vi è una mancanza di dati coerenti che affrontino il tema della vitamina D nella prevenzione delle allergie alimentari. Tuttavia, alla luce della grande quantità di letteratura per quanto riguarda i meccanismi connessi con malattie atopiche, una valutazione dei livelli sierici di vitamina D e, infine, l'integrazione deve essere considerata come un'ulteriore opportunità di capire e curare le malattie atopiche. Sono, pertanto, urgentemente necessari studi ben disegnati sulla supplementazione di vitamina D per prevenire le allergie alimentari ²⁶.

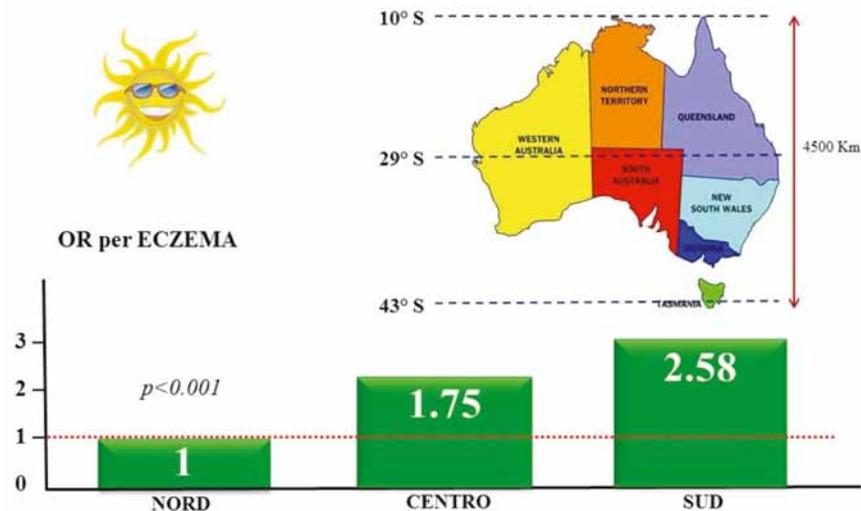


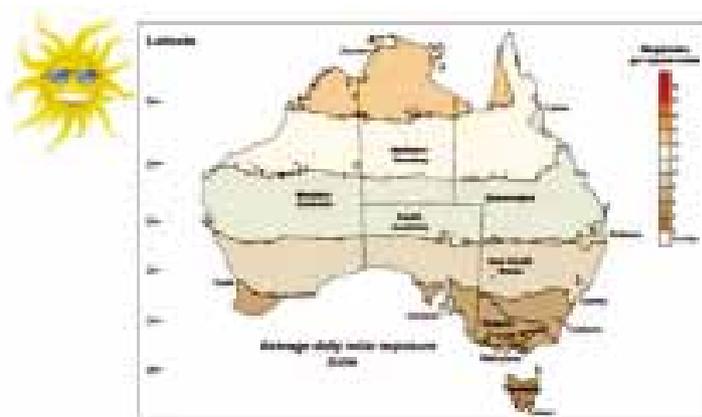
Fig. 2. Associazione tra prevalenza dell'eczema e latitudine in Australia (da Osborne et al., 2012 ²⁷, mod.).

Vitamina D e dermatite atopica

La maggioranza degli studi sull'argomento indica una relazione inversa tra la prevalenza e/o gravità della dermatite atopica e i livelli di vitamina D (Fig. 2). Inoltre, studi hanno dimostrato che, in individui con dermatite che sono carenti di vitamina D, una supplementazione riduce la gravità della malattia ²⁷⁻²⁹. Tuttavia anche in questa situazione i dati non sono univoci in quanto questa correlazione è stata trovata, ma solo nei pazienti con sensibilizzazioni allergiche ³⁰.

Vitamina D e anafilassi

Una relazione interessante sembrerebbe quella tra latitudine ed episodi di anafilassi riportati nei registri dei pronto soccorso, che correla anche con il numero di adrenalina autoiniezzabile venduto. Entrambi i parametri, per esempio, nello studio di Mullins sono risultati più elevati nelle regioni meridionali dell'Australia (Fig. 3) ³¹.



Equatore=0

Fig. 3. Prescrizioni di adrenalina autoiniezzabile e ricoveri in ospedale per anafilassi in 10 regioni dell'Australia (da Mullins et al., 2009 ³¹, mod.).

Osservazioni conclusive

Nel loro insieme, non è ancora possibile assegnare definitivamente una strategia assoluta per utilizzare la vitamina D nella terapia immunologica.

Molte variabili confondenti e non identificate sembrano essere presenti nei vari studi. Vi è una evidenza sperimentale schiacciante che la vitamina D agisca sulle funzioni delle cellule immunitarie, ma la complessità di questo sistema quando si applica alla popolazione generale non ha ancora chiarito come tradurre queste informazioni in linee guida nutrizionali. Si spera che, attraverso una migliore comprensione dei meccanismi molecolari con cui la vitamina D influisce su aspetti specifici della funzione immunitaria, si possano eseguire trials che ne stabiliscano l'efficacia clinica³².

Pertanto la vitamina D svolge un ruolo chiave nel metabolismo del calcio e del fosfato ed è essenziale per la salute delle ossa in neonati, bambini e adolescenti, tuttavia, attualmente non vi sono prove sufficienti per sostenere la supplementazione di vitamina D per ottenere altri benefici per la salute di neonati, bambini e adolescenti^{33 34}.

Bibliografia

- 1 Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- 2 Yim S, Dhawan P, Ragunath C, et al. *Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3)*. J Cyst Fibros 2007;6:403-10.
- 3 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Kleinman RE (Eds). *Pediatric Nutrition Handbook*. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1998.
- 4 Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents*. Pediatrics 2008;122:1142-52.
- 5 Staples JA. *Ecologic Analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence*. Environ Health Perspect 2003;111:518-23.
- 6 Hughes AM, Lucas RM, Ponsonby AL, et al. *The role of latitude, ultraviolet radiation exposure and vitamin D in childhood asthma and hayfever: an Australian multicenter study*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:327-33.
- 7 Back O. *Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy?* Acta Derm Venereol 2009;89:28-32.
- 8 Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. *Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:1342-9.
- 9 Jirapongsananuruk O, Melamed I, Leung DY. *Additive immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroids on TH1, but not TH2, responses*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:981-5.
- 10 Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, et al. *Ligation of TLR9 induced on human IL10-secreting Tregs by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 abrogates regulatory function*. J Clin Invest 2009;119:387-98.
- 11 Damera G, Fogle HW, Lim P, et al. *Vitamin D inhibits growth of human airway smooth muscle cells through growth factor-induced phosphorylation of retinoblastoma protein and checkpoint kinase 1*. Br J Pharmacol 2009;158:1429-41.
- 12 Devereux G. *Early life events in asthma-diet*. Pediatr Pulmonol 2007;42:663-73.
- 13 Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, et al. *Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes*. Eur J Clin Nutr 2008;62:68-77.
- 14 Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, et al. *Vitamin D and Atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study*. Eur Respir J 2011;38:1320-7.
- 15 Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. *Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age*. Am J Clin Nutr 2007;85:788-95.
- 16 El-Radhi AS, Majeed M, Mansor N, et al. *High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country*. J R Soc Med 1982;75:884-7.
- 17 Barnes PJ, Adcock IM. *Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases*. Lancet 2009;373:1905-17.
- 18 Adcock IM, Barnes PJ. *Molecular mechanism of corticosteroid resistance*. Chest 2008;134:394-401.
- 19 Robins DS. *Regulatory T cells and asthma*. Clin Exp Allergy 2009;39:1314-23.
- 20 Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S et al. *Reversing the defective induction of IL10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients*. J Clin Invest 2006;116:146-55.
- 21 Zhang Y, Goleva E, Leung DY. *Vitamin D enhances glucocorticoid-induced mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression and their an-*

- ti-proliferative effect in peripheral blood mononuclear cells.* J Allergy Clin Immunol. 2009;123(2):S121.
- 22 Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. *Decrease serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:995-1000.
- 23 Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE, et al. *Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations.* Lancet 2010;376:826-34.
- 24 Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica.* Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.
- 25 Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. *Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults.* PLoS One 2010;5:e11088.
- 26 Peroni DG, Boner AL. *Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:287-92.
- 27 Osborne NH, Ukoumunne OC, Wake M, et al. *Prevalence of eczema and food allergy is associated with latitude in Australia.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:865-7.
- 28 Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. *Correlation between serum 25 (OH)-vitamin D levels and severity of atopic.* Br J Dermatol 2011;164:1078-82.
- 29 Samochocki Z, Bogaczewicz J, Jeziorkowska R, et al. *Vitamin D effects in atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2013;69:238-44.
- 30 Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. *Vitamin d level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations.* Pediatr Dermatol 2013;30:359-63.
- 31 Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. et Al. *Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:488-95.
- 32 Muehleisen B, Gallo RL. *Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem.* J Allergy Clin Immunol 2013;131:324-9.
- 33 Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. *Vitamin D in the healthy paediatric population: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013;56:692-701.
- 34 Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, et al. *How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood.* Ital J Pediatr 2012;38:22.
- 35 Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. *Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:1195-202.

Immunoterapia orale e induzione della tolleranza in età pediatrica

M.L.K. Tang^{1,2,3} & D.J. Martino⁴

¹Allergy and Immune Disorders, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Vic., Australia; ²Department of Allergy and Immunology, Royal Children's Hospital, Melbourne, Vic., Australia; ³Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Vic., Australia; ⁴Gastroenterology and Food Allergy, Murdoch Childrens Research Institute, Melbourne, Vic., Australia



Parole chiave

Età pediatrica; desensibilizzazione; allergia alimentare; immunoterapia orale; tolleranza orale

Abstract

I tassi di prevalenza delle allergie alimentari sono aumentati rapidamente negli ultimi decenni. In particolare i tassi di aumento sono più rilevanti nei bambini di età inferiore ai 5 anni e nei soggetti con allergie che tipicamente persistono in età adulta, come quella alle arachidi, alla frutta a guscio e ai crostacei. Secondo questo andamento, la prevalenza complessiva di allergia alimentare aumenterà nel tempo dal momento che i bambini con allergia alimentare sono aumentati vertiginosamente e che gran parte di questi avrà una persistenza della patologia anche in età adulta. È pertanto vitale identificare nuovi approcci nel trattamento delle allergie alimentari. L'acquisizione di tolleranza orale nei confronti dell'ampio spettro di antigeni alimentari assunti e del microbiota intestinale è un processo immunologico attivo che si stabilisce con successo nella maggioranza degli individui. Nei soggetti che sviluppano allergia alimentare si assiste a un fallimento o a una perdita dell'acquisizione della tolleranza nei confronti di un limitato numero di allergeni alimentari. L'immunoterapia orale offre un approccio promettente per indurre la tolleranza orale specifica verso selezionati allergeni alimentari e rappresenta una strategia potenziale per il trattamento a lungo termine delle allergie alimentari. Questa review sintetizza le conoscenze attuali sulla tolleranza orale e gli studi clinici sull'immunoterapia orale per il trattamento di allergia alimentare.

I tassi di prevalenza di allergia e anafilassi alimentare sono cresciuti esponenzialmente negli ultimi decenni, specialmente nei paesi con uno stile di vita occidentalizzato. In uno studio australiano l'aumentata prevalenza di anafilassi alimentare degli ultimi dieci anni colpiva principalmente i bambini sotto i 5 anni di vita, e le percentuali di crescita erano maggiori per le allergie alle arachidi e ai crostacei (approssimativamente un incremento del 300% tra il 1994 e il 1998) (1). Questo significa che i tassi di allergia alimentare probabilmente cresceranno, dal momento che le allergie che stanno aumentando più rapidamente sono quelle che persistono nell'età adulta. Le allergie alimentari si sviluppano come risultato della mancanza o della perdita della tolleranza orale. Nuovi approcci terapeutici che possano stabilire o ristabilire la tolleranza orale agli allergeni alimentari offriranno la possibilità di un trattamento curativo a lungo termine delle allergie alimentari.

Tolleranza orale

Il termine tolleranza orale fa riferimento a una tolleranza antigene-specifica indotta nella periferia del tessuto linfatico del tratto digerente (GALT). Wells e Osborne per primi descrissero la tolleranza orale, più di cento anni fa, nel 1911, dopo aver osservato che i maiali della guinea non sviluppavano anafilassi verso gli antigeni alimentari ingeriti (2). Molti decenni dopo è stato dimostrato che la tolleranza orale è un processo immunologico attivo e non solamente l'assenza di risposta immune ad antigeni assunti oralmente. L'adoptive transfer di cellule T CD4+ o CD8+ ricavate da cavie rese tolleranti a un antigene attraverso l'assunzione di alimenti può conferire a una cavia suscettibile una tolleranza antigene-specifica (3, 4).

Nei modelli murini la tolleranza orale può essere indotta sia dall'ingestione di una sola dose massiccia di antigene (5–100 mg) o dalla ripetuta ingestione di piccole dosi di antigene (0.5–1.0 mg/die per 5 giorni) (5, 6). L'ingestione di una dose alta di antigene induce anergia o delezione clonale delle cellule T-helper antigene-specifiche. L'anergia delle cellule T è un processo in cui le cellule T antigene-specifiche vengono bloccate dal punto di vista funzionale quando la presentazione dell'antigene avviene in assenza di molecole costimolatorie (5). Le cellule T anergizzate persistono nella periferia ma perdono la loro capacità di espandersi clonalmente e di sintetizzare l'intero repertorio di citochine che segue l'incontro con l'antigene, risultando quindi limitate alla produzione di IL-10. Nelle cavie transgeniche nutrite con ovoalbumina (OVA), sia le cellule Th1 che le cellule Th2 dopo la loro iniziale attivazione per esposizione a una dose alta di antigene subiscono la delezione, mentre le cellule T regolatorie (Treg) che secernono il Fattore di Crescita trasformante (TGF) sono

resistenti alla delezione (6). Questo suggerisce che le Treg possano giocare un ruolo anche nella tolleranza verso dosi elevate di antigene.

L'ingestione ripetuta di basse dosi di antigene porta all'induzione di cellule T regolatorie antigene-specifiche che hanno attività soppressiva. In particolare possono essere indotte varie popolazioni di cellule T regolatorie, tra cui le cellule TGF β , le CD4+, le cellule T helper-3 (Th3) (4) e le cellule T antigene-specifiche derivate dall'intestino CD4+, CD25+ e Foxp3+, conosciute come cellule Treg adattative o inducibili (iTreg) (7). Mentre vari sottogruppi di cellule T con attività regolatoria possono conferire tolleranza negli esperimenti di transfer, è stato dimostrato che le cellule iTreg derivate dall'intestino sono critiche per l'induzione della tolleranza orale in quanto in un modello murino DEREK la delezione di iTreg dà luogo a perdita di tolleranza (8). Per contro, le cellule Treg derivate naturalmente dal timo (nTreg) non sembrano necessarie per la riuscita dell'induzione della tolleranza orale (9). Questa può essere sviluppata anche nelle cellule CD8 dei topi knockout (10), suggerendo che il ruolo delle cellule T CD8+ può essere limitato al mantenimento anziché all'induzione della tolleranza orale.

Generazione di iTreg e induzione della tolleranza nei tessuti linfatici associati all'intestino (GALT)

Il GALT è responsabile del mantenimento dell'omeostasi immune delle mucose; in altri termini, discrimina tra gli antigeni patogenetici e quelli innocui nel lume intestinale provocando l'immunità verso i primi mentre induce e mantiene la tolleranza verso i secondi. La generazione di Treg, in particolare di iTreg, è fondamentale per l'induzione e il mantenimento della tolleranza orale. Questo processo è diretto dalle cellule dendritiche specializzate (DC), che esistono come due distinti sottogruppi nell'intestino: le CD103+ DC che sono in grado di migrare verso i linfonodi mesenterici (MLN), e le CX3CR1+ DC che rimangono nell'intestino (11, 12). I peptidi digeriti con la dieta possono essere presentati alle cellule DC intestinali in diversi modi (Fig. 1). Gli antigeni luminali possono essere prelevati da cellule M specializzate nell'epitelio follicolare che riveste le placche di Peyer, con conseguente presentazione alle cellule CD103+ DC. In alternativa, le cellule CX3CR1+ DC possono prelevare direttamente gli antigeni luminali estendendo i dendriti tra le cellule epiteliali (13). Gli antigeni luminali che attraversano l'epitelio intestinale possono anche venire processati dai CD103+ DC. Un successivo step critico riguarda la migrazione CCR7-dipendente delle cellule CD103+ DC ai linfonodi mesenterici (14). In questi, le cellule tolerogeniche

Risposta immune mucosale

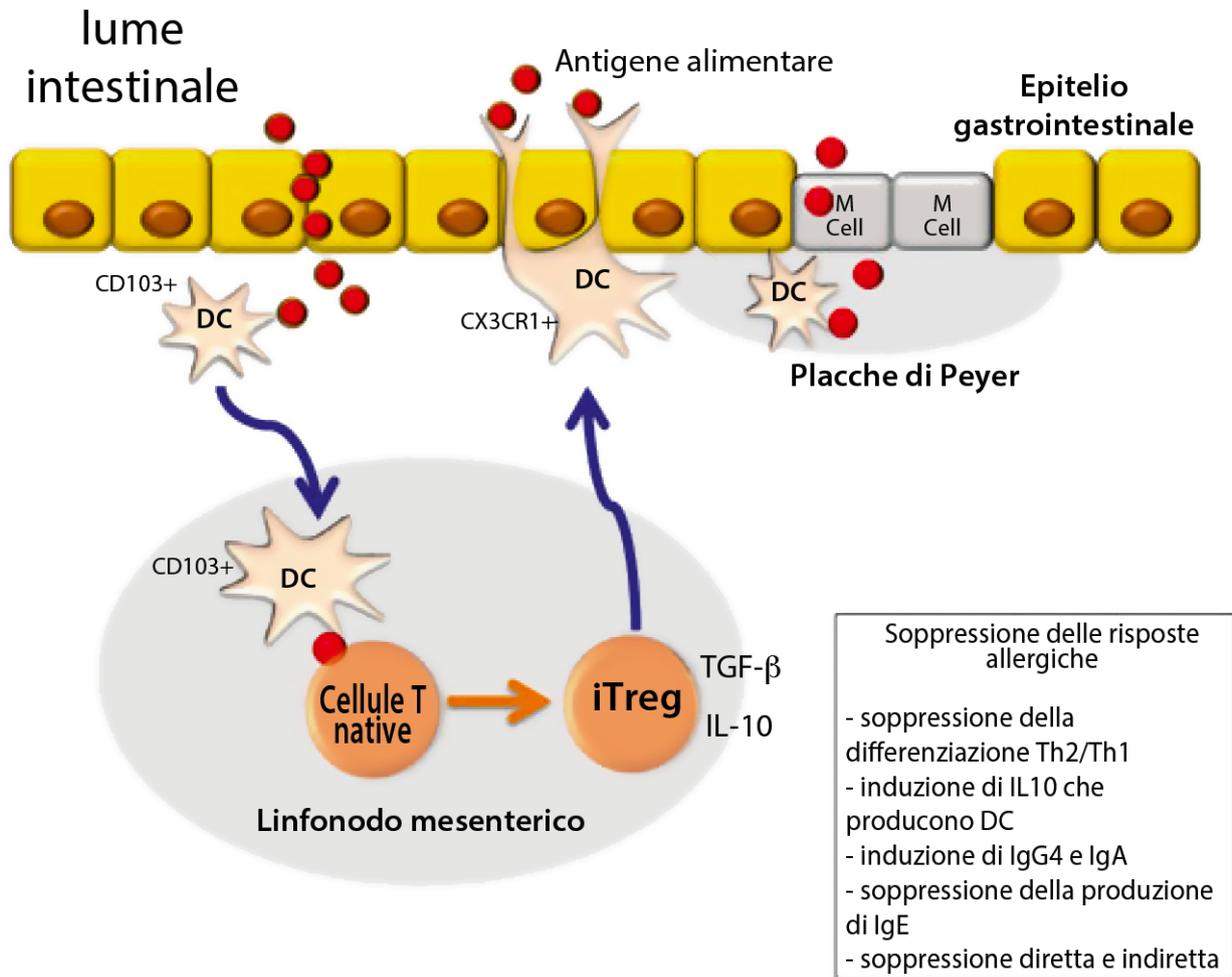


Figura 1. Risposta immune mucosale e generazione di iTreg.

La risposta immune mucosale agli antigeni assunti oralmente generalmente dà luogo alla tolleranza orale. In questo processo le Treg indotte derivate dall'intestino (iTreg) giocano un ruolo cruciale. La generazione di iTreg è diretta dalle cellule dendritiche specializzate (DC) che risiedono nell'intestino. Gli antigeni luminali sono prelevati in diversi modi: le cellule M specializzate che rivestono le placche di Peyer prelevano l'antigene con conseguente presentazione alle cellule CD103+ DC; le cellule CX3CR1+ DC possono prelevare direttamente gli antigeni luminali estendendo i dendriti tra le cellule epiteliali intestinali; l'antigene può attraversare l'epitelio intestinale (*attraverso uptake da parte delle cellule epiteliali*) per essere processato dai CD103+ DC nella lamina propria. Le cellule CD103+ DC migrano nei linfonodi mesenterici (MLN) dove interagiscono con le cellule T naive, inducendo la loro differenziazione in Treg indotte (iTreg) CD4+, CD25+, Foxp3+. Le iTreg generate nei linfonodi mesenterici ritornano all'intestino dove l'interazione con le cellule CX3CR1+ DC promuove la loro espansione.

CD103+ DC inducono la differenziazione delle cellule T naive in CD4+, CD25+, Foxp3+, Treg indotte (iTreg) e imprimono su queste iTreg la capacità di migrare nell'intestino (9).

Questo processo richiede acido retinoico (RA) e sembra essere positivamente influenzato da indoleamine 2,

3 diossigenasi, dalla famiglia B7 di molecole costimolatorie e dalle citochine TGF- β (9, 15, 16). Queste iTreg generate nei linfonodi mesenterici ritornano alla lamina propria dell'intestino dove l'interazione con le cellule residenti CX3CR1+ DC dà luogo a una espansione di iTreg antigene-specifiche, consentendo la soppressione di

risposte immuni antigene-specifiche localmente a livello dell'intestino (8). Mentre le iTreg giocano un ruolo critico nella tolleranza orale, altre classi importanti di Treg sono anch'esse indotte in seguito all'ingestione dell'antigene e possono contribuire a effetti regolatori, tra cui cellule Th3 che secernono TGF β (LAP+), cellule Tr1 che secernono IL10, e le Treg CD8+ (17).

Allergia alimentare: una manifestazione di mancanza o perdita della tolleranza orale

Si ritiene che l'allergia alimentare si verifichi come risultato della mancanza o della perdita di tolleranza orale. Studi sulle allergie respiratorie indicano che le cellule allergene-specifiche Th1, Th2 e Treg possono essere identificate sia nei soggetti allergici che in quelli non allergici, ed è proprio l'equilibrio tra le cellule allergene-specifiche Treg e le cellule Th2 l'elemento critico che determina la progressione verso l'allergia piuttosto che verso la tolleranza (18). È stato dimostrato che soggetti allergici nei confronti di allergeni respiratori presentano una predominanza di risposte allergene-specifiche Th2 e una relativa carenza di risposte allergene-specifiche Treg, mentre i soggetti non allergici mostrano una risposta Treg dominante o una risposta attenuata agli allergeni (18).

Un paradigma simile sembra essere presente nell'allergia alimentare. Nei bambini allergici l'allergia alimentare IgE-mediata è associata alla produzione di IgE allergene-specifiche, a una produzione scarsa o assente di IgG1 o di IgG4 allergene-specifiche, così come a un aumento di Th2 e a risposte basse delle citochine Treg all'allergene (19–23), mentre i bambini non allergici dimostrano una risposta predominante di citochine Treg o Th1 (21–23) oppure non mostrano alcuna risposta all'allergene (20, 22).

Inoltre i bambini con allergia alimentare hanno meno linfociti TGF β + nell'epitelio duodenale e nella lamina propria e una espressione ridotta di TGF β nell'epitelio duodenale (19, 24).

Ancora, questa ridotta attività T regolatoria in bambini con allergia alimentare è presente dalla nascita ed è quindi precedente al manifestarsi della malattia (25). Al contrario, la risoluzione dell'allergia alimentare è associata alla riduzione delle IgE allergene-specifiche e al ritorno a risposte dominanti delle citochine Th1 all'allergene (21). Per di più, pazienti che hanno superato la loro allergia al latte vaccino hanno un aumentato numero di cellule CD4+ CD25+ circolanti (presunte Treg) e ridotte risposte proliferative alla b-lattoglobulina in confronto ai pazienti con allergia al latte vaccino persistente (26). La deplezione delle cellule CD4+ CD25+ in colture cellulari monoclonali di sangue periferico prelevato da bambini che han-

no acquisito la tolleranza dà luogo a un marcato aumento delle risposte proliferative indotte dalla b-lattoglobulina in vitro, suggerendo che la risoluzione dell'allergia alimentare è associata a un'aumentata attività delle cellule Treg allergene-specifiche (26). Studi di popolazioni individuali di cellule T con tecnologia tetramer indicano che i pazienti allergici mostrano anche una maggior frequenza di cellule allergene-reattive in confronto agli individui non allergici (27).

Ciononostante, alcuni studi non hanno convalidato questi risultati. La produzione di citochine Th2 è riportata sia in adulti con allergia alimentare sia in adulti tolleranti con o senza sensibilizzazione all'alimento, anche se l'intensità di produzione di citochine Th2 è più alta in quelli con allergia alimentare (28). I bambini con allergia al latte vaccino hanno un'aumentata espressione di mRNA FoxP3 nelle cellule mononucleari del sangue periferico stimulate con b-lattoglobulina confrontati ai controlli non allergici o ai bambini che hanno risolto spontaneamente l'allergia al latte vaccino, e la risoluzione spontanea dell'allergia al latte vaccino non è associata all'attivazione delle cellule Treg (29). Una frequenza simile di Treg CD25+ CD27+ allergene-specifiche è osservata in soggetti allergici e non allergici al latte vaccino, anche se i soggetti allergici che sono tolleranti al latte riscaldato (che può rappresentare un fenotipo più lieve di allergia al latte vaccino) hanno una frequenza più alta di cellule T regolatorie CD25+ CD27+ paragonati a quelli allergici al latte vaccino sia crudo sia cotto (30). Questi risultati divergenti sulla attività Treg nelle allergie alimentari può dipendere da differenze nei parametri clinici (ad esempio dall'età della popolazione in studio e dal tempo trascorso dall'esposizione all'allergene alimentare) e/o da differenze tecniche nell'esame delle cellule Treg. Mentre è noto che le popolazioni Treg giocano un ruolo critico nell'induzione della tolleranza orale, sono necessari altri studi per chiarire meglio il loro ruolo nella patogenesi dell'allergia alimentare.

La ricerca di un trattamento efficace: desensibilizzazione vs tolleranza

La ricerca di trattamenti efficaci a lungo termine per le allergie alimentari si è concentrata sulle strategie che possono indurre la tolleranza orale, e tra queste l'immunoterapia orale (OIT) gode del più grande interesse. Nel valutare l'efficacia di terapie potenzialmente risolutive, è importante comprendere la distinzione tra "desensibilizzazione" e "tolleranza". La desensibilizzazione descrive la capacità di assumere un alimento senza avere reazioni avverse in un periodo di regolare assunzione di dosi dello stesso alimento (per esempio, continuan-

do l'immunoterapia orale). La condizione di desensibilizzazione è mediata da cambiamenti nelle cellule effettrici (mastcellule, basofili), senza modulazione dei sottostanti meccanismi patogenetici di tipo immunologico (31). Quindi l'individuo rimane allergico all'allergene alimentare, e l'ingestione dell'alimento dopo un periodo di eliminazione (interruzione dell'immunoterapia) potrebbe dar luogo a una reazione allergica acuta. A questo proposito, la desensibilizzazione a un alimento è simile al processo di desensibilizzazione ai farmaci nelle allergie a farmaci.

Al contrario, la tolleranza è l'abilità di tollerare un alimento dopo che è trascorso un periodo di tempo dall'assunzione dell'alimento stesso (per esempio, dopo interruzione della immunoterapia orale). Si ritiene che l'acquisizione della tolleranza rifletta la riprogrammazione della risposta immune all'allergene, coinvolgendo le cellule T regolatorie o altri insiemi di cellule T e/o anergia allergene-specifica e delezione clonale. Ci si aspetta che la tolleranza persista almeno per mesi o anni dopo l'interruzione della terapia alimentare (31). L'induzione di una tolleranza allergene-specifica di lunga durata è stata dimostrata nel contesto dell'immunoterapia subcutanea per allergia a punture di insetto e per allergie ad allergeni inalanti. Nel contesto dell'allergia alimentare, la desensibilizzazione e la tolleranza possono essere determinate attraverso dei challenge con alimenti. In particolare la desensibilizzazione è dimostrata attraverso un challenge orale che viene eseguito mentre il soggetto sta ancora ricevendo il trattamento (come l'immunoterapia orale) o assumendo dosi regolari dell'alimento; la tolleranza è confermata attraverso un challenge eseguito dopo una interruzione dell'assunzione dell'alimento di almeno 2-4 settimane (31).

Immunoterapia orale per le allergie alimentari

L'immunoterapia orale è stata descritta per la prima volta nel 1908 in un paziente con anafilassi all'uovo (32). Quasi un secolo dopo, alcuni case reports sull'immunoterapia orale per allergia a latte vaccino rivelavano una desensibilizzazione efficace (33, 34) associata a cambiamenti immunologici che includevano ridotte IgE al latte vaccino e produzione di IL4 indotta da latte vaccino, insieme a un aumento delle IgG4 e delle IgA, così come una produzione di IFN γ indotta da latte vaccino (34). Questi primi casi hanno spinto i ricercatori a perseguire l'immunoterapia orale come approccio promettente al trattamento dell'allergia alimentare, e da allora sono state realizzate numerose serie di casi, studi pilota e trials randomizzati controllati (revisionati in (35)).

Gli RCT sull'immunoterapia orale con latte vaccino, uova

e arachidi hanno costantemente descritto il verificarsi di desensibilizzazione completa (food challenge superato con immunoterapia in corso) nel 33-90% dei soggetti (36-42). Una recente metanalisi Cochrane di trials relativi all'immunoterapia orale a latte vaccino ha confermato gli effetti benefici dell'immunoterapia orale nell'indurre la desensibilizzazione quando confrontata a diete standard di eliminazione (43). Si noti che la revisione Cochrane ha usato il termine "tolleranza totale" per denotare la desensibilizzazione, dal momento che tutti gli studi inclusi valutavano la desensibilizzazione e non la tolleranza, in accordo alle definizioni del NIAID workshop on food allergy clinical trials (31).

In contrasto con il gran numero di studi che valutano la capacità dell'immunoterapia orale di indurre la desensibilizzazione, gli studi che hanno considerato la tolleranza come outcome dello studio sono pochi (Tabella 1). Sei studi hanno presentato dati sulla tolleranza successiva all'immunoterapia orale; di questi, 3 sono studi aperti non controllati e 3 sono RCT. Il primo studio che valuta la tolleranza come outcome dell'immunoterapia orale è un piccolo studio pilota sull'immunoterapia orale all'uovo che riporta la tolleranza in 2 soggetti su 7 (29%) (44). In uno studio di follow-up, gli stessi ricercatori hanno applicato un protocollo modificato di immunoterapia orale che aggiustava la dose e la durata del trattamento in base alla quantità di sIgE dell'uovo nel soggetto; le dosi venivano scalate (a un massimo di 3.6 gr di proteine dell'uovo) se le sIgE rimanevano > 2 kU/I e il trattamento di mantenimento veniva continuato finché le sIgE dell'uovo non scendevano sotto i 2 kU/I, allorché venivano fatti dei challenge con l'alimento per verificare la desensibilizzazione e la tolleranza. Sei bambini sono arrivati alla fine dello studio (dopo 18-50 mesi di trattamento) e tutti e sei hanno raggiunto la tolleranza (45). Dal momento che in questi studi non c'era un gruppo di controllo, è difficile accertare se il tasso di tolleranza associato all'immunoterapia orale sia stato più alto di quello delle risoluzioni spontanee dell'allergia all'uovo.

Un terzo studio aperto sull'immunoterapia orale in 23 bambini con allergia alle arachidi (confermata da DBPCFC all'ingresso nello studio) ha descritto il raggiungimento della tolleranza nel 17% dei soggetti (4/23) (46). L'acquisizione della tolleranza in questi soggetti è stata probabilmente associata all'immunoterapia orale, dal momento che il test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) è stato condotto all'ingresso nello studio; tuttavia, rimane la possibilità che un tasso simile di risoluzioni spontanee di allergia sarebbe stato osservato in un gruppo di controllo. Pertanto, è difficile

Tabella 1. Studi sull'immunoterapia orale (OIT) che hanno indagato la tolleranza come outcome.

	Disegno dello studio e dimensione del campione	Allergene	Durata della OIT	Tasso di tolleranza
Buchanan et al. 2007	Studio in aperto n=7	Uovo (300 mg di uovo in polvere)	2 anni	2/7 (29%)
Vickery et al. 2010	Studio in aperto n=6	Uovo (3.6 g proteine dell'uovo)	Mediana 33 mesi (18-50 mesi)	6/6 (100%)
Blumchen et al. 2010	Studio in aperto NB: DBPCFC all'ingresso nello studio n=23	Arachidi (125-500 mg)	2-22 mesi	4/23 (17%)
Staden et al. 2007	RCT - studio in aperto OIT (n=25) vs. dieta di eliminazione (n=20) NB: DBPCFC all'ingresso nello studio	Latte vaccino (8.2 g di proteine del latte vaccino); Uovo (2.8 g proteine dell'uovo)	Mediana 21 mesi (11-59 mesi)	9/25 (36%) OIT 7.20 (35%) placebo
Burks et al. 2012	RCT - studio ibrido (in aperto/controllato contro placebo)* OIT (n = 40) vs. placebo (n = 15)	Uovo (2 g di albume sodo)	22 mesi*	11/40 (28%) OIT 0/1 (0%) controlli
Keet et al. 2012	RCT - studio in aperto SLIT (n = 10) vs. SLIT/OIT 1 g (n= 10) vs. SLIT/OIT 2 g (n= 10)	Latte vaccino SLIT (7 mg proteine) SLIT/OIT (1 g proteine) SLIT/OIT (2 g proteine)	SLIT mediana 58 settimane (56-62 settimane) SLIT/OIT mediana 76 settimane (68-89 settimane)	1/10 (10%) SLIT 3/10 (30%) SLIT/ OIT 1 g 5/10 (50%) SLIT/ OIT 2 g

* I partecipanti venivano a conoscenza del trattamento al decimo mese, dopodiché il trial continuava come studio in aperto nel quale i soggetti del gruppo attivo continuavano la OIT mentre i partecipanti del gruppo di controllo sospendevano il placebo. Al mese 22 veniva determinata la desensibilizzazione attraverso un DBPCFC per tutti i soggetti del gruppo di trattamento attivo (n = 34) e per quelli del gruppo di controllo con sIgE per uovo <2 kU/l (n = 1). I soggetti che superarono il DBPCFC al mese 22 fecero un secondo DBPCFC al mese 24 dopo aver fatto una seconda dieta di eliminazione per 4-6 settimane (sospensione di immunoterapia orale) per stabilire la tolleranza come definito dal NIAID workshop on Food Allergy Clinical trials (31). Tutti i soggetti del gruppo che faceva OIT che non acquisirono la tolleranza al mese 24 ricominciavano la OIT, che continuerà per altri due anni.

stabilire in base a questi studi l'efficacia dell'immunoterapia orale nell'indurre tolleranza.

Sono disponibili anche i risultati dei 3 RCT. Staden et al. (47) hanno randomizzato 45 bambini con allergia all'uovo o al latte sottoponendoli a immunoterapia orale (dose massima 2.8 g di proteine dell'uovo o 8.25 g di proteine del latte vaccino) o a una dieta di eliminazione per 18-24 mesi. Alla conclusione dello studio per stabilire la tolleranza è stato eseguito un DBPCFC a distanza di due mesi da una seconda, stretta dieta di eliminazione. La tolleranza è stata dimostrata nel 36% dei soggetti nel gruppo attivo e nel 35% dei soggetti del gruppo di controllo, indicando che l'intervento di immunoterapia orale non è stato più efficace della dieta di eliminazione nell'indurre la tolleranza (47). In un altro RCT relativo all'immunoterapia per allergia all'uovo, Burks et al. (48) hanno randomizzato 55 bambini con allergia all'uovo che dovevano ricevere

l'immunoterapia (n = 40) o il trattamento placebo (n = 15). I partecipanti e i ricercatori venivano a conoscenza del trattamento al decimo mese, dopodiché il trial continuava come studio aperto. Al mese 22 tutti i soggetti del gruppo di trattamento attivo (n = 30) e quelli del gruppo placebo con sIgE per uovo <2 kU/l (n = 1) venivano sottoposti a DBPCFC per determinare la desensibilizzazione. I ricercatori hanno deciso che i soggetti sarebbero stati inseriti nel gruppo del challenge con placebo se le sIgE dell'uovo fossero state <2 kU/l, dal momento che era stato evidenziato che livelli più alti di sIgE erano associati a rischi durante il challenge alimentare e a una maggiore probabilità di allergia. I soggetti che superarono il DBPCFC al mese 22 fecero un secondo DBPCFC 4-6 settimane dopo aver fatto una seconda dieta di eliminazione (sospensione di immunoterapia orale nel gruppo attivo) per stabilire la tolleranza. Undici dei 40 soggetti (28%) nel gruppo attivo

di immunoterapia orale e nessuno (0/1) dei soggetti nel gruppo placebo hanno acquisito la tolleranza. Se da una parte questi risultati sembrano incoraggianti, è importante considerare il bias potenziale introdotto dalla semplice esecuzione del DBPCFC per determinare la tolleranza in un sottogruppo selezionato di partecipanti all'interno del braccio che riceve il trattamento placebo. È possibile che una parte dei soggetti che hanno ricevuto il placebo e che avevano sIgE dell'uovo >2 kU/l abbiano perso la loro allergia all'uovo entro un periodo di 2 anni. Certamente molti dei soggetti nel braccio di controllo dello studio di Staden che hanno sviluppato tolleranza spontaneamente avevano le sIgE >2 kU/l (47). Inoltre, nello studio di Staden et al. (47), il 35% dei soggetti nel gruppo di controllo ha perso la propria allergia al latte vaccino o all'uovo entro la conclusione dello studio (mediana 21 mesi; range 11–59 mesi), ed è un tasso di tolleranza simile a quello riportato per i soggetti che ricevono immunoterapia orale nello studio di Burks et al. (48).

Un terzo RCT in aperto ha randomizzato 30 soggetti con allergia al latte vaccino: il primo gruppo riceveva terapia sublinguale (SLIT) a una dose di mantenimento di 7 mg di proteine del latte, il secondo gruppo SLIT seguita da immunoterapia orale a una dose di mantenimento di 1 gr di proteine del latte e il terzo gruppo SLIT seguita da immunoterapia orale a una dose di mantenimento di 2 grammi di proteine del latte (n = 10 per gruppo) (49). Tutti i soggetti venivano sottoposti a SLIT (3.7 mg di proteine del latte) prima di essere randomizzati in uno dei 3 gruppi di trattamento. Dopo aver ricevuto una dose di mantenimento per 48 settimane, un challenge aperto con latte vaccino veniva realizzato per determinare la desensibilizzazione. Quelli che hanno superato questo challenge hanno sospeso il trattamento e rifatto il challenge 1 e 6 settimane dopo; i soggetti che hanno superato il challenge 6 settimane dopo la cessazione del trattamento erano considerati aver acquisito la tolleranza. Un soggetto su dieci che aveva ricevuto solo la SLIT, 3 su dieci di quelli che avevano ricevuto 1 grammo di proteine del latte con SLIT/OIT e 5 su dieci di quelli che avevano ricevuto SLIT/OIT con 2 gr di proteine del latte acquisirono la tolleranza (nessuna differenza significativa tra gruppi). Tuttavia, quando tutti i soggetti che ricevevano SLIT/immunoterapia orale venivano raggruppati, il tasso di tolleranza con SLIT/OIT tendeva ad essere più alto di quello di tolleranza con la sola SLIT (p= 0.09). Questi risultati dovrebbero essere interpretati con cautela dal momento che la dimensione del campione era piccola e non erano inclusi gruppi placebo. Ciononostante, questi risultati sono incoraggianti e la SLIT/OIT appare più effi-

cace della SLIT effettuata singolarmente per l'induzione della tolleranza.

Una recente metanalisi ha valutato l'efficacia dell'immunoterapia orale nell'indurre la tolleranza (riducendo il rischio di allergia); tuttavia solo uno dei tre RCT inclusi nell'analisi ha indagato la tolleranza come outcome, mentre gli altri due hanno indagato solo la desensibilizzazione (50). I dati da tutti e tre gli studi erano soggetti a una analisi aggregata, e gli autori conclusero che l'immunoterapia orale non era efficace per l'induzione della tolleranza. Poiché solo uno dei tre studi indagava la tolleranza, non è possibile trarre alcuna conclusione dai risultati.

In sintesi, in base alle evidenze attuali, l'immunoterapia orale è efficace per l'induzione della desensibilizzazione; tuttavia la capacità dell'immunoterapia orale di indurre una tolleranza di lunga durata rimane incerta. In futuro gli studi sull'immunoterapia orale dovrebbero valutare la tolleranza come outcome e dovrebbero includere gruppi placebo e gruppi attivi per controllare la risoluzione spontanea dell'allergia, particolarmente per studi sulle allergie al latte e all'uovo, che sono associate a tassi alti di risoluzione spontanea (36, 47). Una volta che saranno stati completati altri RCT, delle metanalisi sugli studi che riguardano l'immunoterapia orale saranno opportune.

Cambiamenti immunologici associati all'immunoterapia orale

Anche se la capacità dell'immunoterapia orale di indurre la tolleranza clinica rimane incerta, è stato dimostrato che modula le risposte immuni allergene-specifiche, direzionandole verso risposte tipicamente associate alla tolleranza. Tuttavia è importante ricordare che tutti i cambiamenti immunologici osservati sono stati associati sia alla desensibilizzazione che alla tolleranza che seguono l'immunoterapia orale, suggerendo che gli effetti immuni identificati in un momento non sono di per sé determinanti decisivi dell'acquisizione della tolleranza.

Generalmente l'immunoterapia orale è associata a una riduzione delle IgE allergene-specifiche e a un aumento delle IgG4 allergene-specifiche. Un aumento nei livelli sierici di SIgG4 è stato riportato universalmente (quando indagato) (44–46, 48, 51), invece una riduzione nei livelli di sIgE è stata osservata solo in alcuni studi (41, 45, 47, 51–53) mentre in altri non sono stati notati cambiamenti (40, 42, 44, 48, 54). L'aumento delle IgG4 allergene-specifiche sembra riflettere un repertorio clonale molto esteso con nuove specificità verso i componenti dell'allergene, mentre ridotti livelli di IgE specifiche per le arachidi sono associati a una ridotta diversità in un sottogruppo di individui (55). È interessante

notare che Burks et al. (48) hanno osservato che i soggetti che hanno ricevuto immunoterapia orale per l'uovo hanno avuto reazioni ridotte allo Skin Prick Test (SPT) in confronto ai soggetti trattati con placebo, nonostante non vi siano differenze nei livelli sierici di sIgE dell'uovo nei due gruppi. Questa riduzione nella reattività agli SPT presumibilmente è il risultato di una inibizione dell'attivazione delle cellule basofile (e delle mastcellule) e/o dei livelli aumentati di IgG4 per uovo (48) associati all'immunoterapia orale. Infatti le IgG4 inibiscono la formazione di complessi IgE immuni e di conseguenza l'attivazione basofila. In questo stesso studio, una ridotta attivazione dei basofili è associata a desensibilizzazione, mentre una aumentata produzione di anticorpi IgG4 e una riduzione nella dimensione del pomfo degli SPT rispetto al basale sono legati alla tolleranza orale, suggerendo che questi ultimi possano essere dei markers più rilevanti di tolleranza (48). I meccanismi che mediano lo shift dell'isotipo anticorpale allergene-specifico da sIgE a sIgG4 durante l'immunoterapia orale (nel contesto sia della desensibilizzazione che della tolleranza) non sono chiari. Vi è qualche evidenza che questo potrebbe coinvolgere la regolazione dei pathways apoptotici delle cellule T (51) o la delezione clonale delle cellule B che producono IgE allergene-specifiche insieme all'espansione clonale di cellule B che producono IgG4 allergene-specifiche (55). Con l'immunoterapia orale sono stati osservati cambiamenti nelle risposte delle citochine. Ridotti Th2 e aumentate risposte Treg sono risultati comuni. L'immunoterapia orale per allergia alle arachidi è associata a una ridotta produzione di citochine Th2 indotte dall'allergene (37, 46). Blumchen et al. (46) hanno trovato che la desensibilizzazione è associata a una produzione ridotta di IL5, mentre la tolleranza mantenuta è associata a una riduzione nelle risposte di IL4 e IL2. Al contrario, Jones et al. (51) hanno riportato produzioni aumentate di IL5, IFN γ , IL-1 β , e TNF α nei pazienti sottoposti a immunoterapia per arachidi. È stato osservato che le risposte di Th1 (IFN γ) aumentano (51) o rimangono invariate (46). È stato riportato che le popolazioni Treg (56, 57) e la produzione di citochine regolatorie come TGF β (58) aumentano con l'immunoterapia orale, mentre uno studio ha segnalato solo cambiamenti transitori (45). Una caratterizzazione più dettagliata degli effetti immuni dell'immunoterapia orale è necessaria per decifrare i processi fondamentali che modula.

Sicurezza della OIT

Gli effetti avversi sono frequenti nell'immunoterapia orale, ma generalmente sono moderati e comprendono reazioni localizzate (orali e periorali) o reazioni moderate gene-

ralizzate che riguardano la pelle o il tratto gastrointestinale (38). Le reazioni allergiche severe che compromettono il sistema respiratorio o cardiovascolare sono meno comuni. Reazioni all'immunoterapia orale di solito si presentano quando si aumentano i dosaggi (38), ma possono verificarsi anche con dosaggi precedentemente tollerati (59, 60). In una revisione sistematica di trials sull'immunoterapia orale per latte vaccino (43), questa era associata a un aumentato rischio di reazioni allergiche: prurito labiale e/o al cavo orale (RR 34.4; 95% CI 4.8–244.7), orticaria periorale (RR 9.9; 95% CI 4.3–22.9), eritema o orticaria generalizzati (RR 12.1; 95% CI 3.0–49.1), dolori addominali, vomito, diarrea (RR 16.6; 95% CI 4.1–66.9), moderato laringospasmo (RR 40.9; 95% CI 2.5–673.7), moderato broncospasmo (RR 10.0; 95% CI 2.4–41.4), così come un aumentato rischio di ricorso a epinefrina intramuscolare (RR 5.8; 95% CI 1.6–21.9) in confronto a una dieta di mantenimento o di eliminazione. In corso di immunoterapia orale era più facile che i partecipanti ricevessero iniezioni di adrenalina in confronto ai soggetti in corso di dieta di eliminazione (23 iniezioni per 100 pazienti per anno [range 5–40] vs. 0 iniezioni per 100 pazienti per anno) ed era più probabile che richiedessero corticosteroidi sistemici (15 per 100 [range 4–62] vs. 1 per 100), ma era meno probabile che avessero una esacerbazione di eczema (8 per 100 [range 1–100] vs. 14 per 100). Reazioni a una dose di immunoterapia orale precedentemente tollerata sono comuni durante il dosaggio eseguito a casa. Barbi et al. (59) hanno presentato la loro esperienza con immunoterapia orale in 132 pazienti e hanno riportato reazioni durante il dosaggio eseguito a casa nel 63.7% dei soggetti (84/132), con il 29.5% che aveva 1–5 reazioni, il 23.5% che aveva 5–15 reazioni, e il 10.7% che riportava più di 15 reazioni. Il 47.7% delle reazioni durante il dosaggio effettuato a casa colpiva il tratto respiratorio ed era comparabile a una reazione severa sistemica o a anafilassi, mentre il 28.8% delle reazioni coinvolgeva il tratto gastrointestinale e il 23.5% delle reazioni era cutaneo.

Comuni fattori scatenanti le reazioni a dosaggi già precedentemente tollerati includono un'infezione concomitante (particolarmente se febbrile), attività fisica entro due ore dall'assunzione della dose, l'assunzione della dose a stomaco vuoto, asma scarsamente controllato, stagione pollinica e mestruazioni (59, 60). Nessuno fattore scatenante è stato identificato nel 28.5% delle reazioni domiciliari nei casi di Barbi et al. (59). Le reazioni possono essere minimizzate evitando il trattamento in caso di febbre, evitando attività fisica per le due ore successive all'assunzione della dose, facendo il trattamento dopo un pasto e mantenendo un ottimo controllo dell'asma (60).

Direzioni future della OIT

Per sostenere la fattibilità e l'efficacia dell'immunoterapia orale come trattamento futuro per l'allergia alimentare nel setting clinico, è richiesto uno sforzo per migliorarne la sicurezza e la capacità tolerogenica. Anche se l'immunoterapia orale è stata applicata con successo a soggetti con allergia severa (anafilassi) (anaphylaxis) (39, 61), possono essere necessari molti mesi per raggiungere la dose di mantenimento e spesso i soggetti presentano reazioni durante la fase di aumento del dosaggio. L'uso di omalizumab, un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato che si lega alle IgE libere circolanti, è stato suggerito come uno degli approcci per ridurre le reazioni allergiche durante il rash e la fase di aumento del dosaggio dell'immunoterapia orale. L'omalizumab si lega alla regione CHe3 delle IgE e impedisce a queste di legarsi ai recettori FcεRI e FcεRII presenti sulla superficie delle mast cellule e dei basofili prevenendo quindi la loro attivazione e il rilascio di mediatori. Uno studio pilota sul trattamento con omalizumab insieme a immunoterapia orale per latte vaccino ha mostrato una migliorata tollerabilità della stessa (62). Gli RCT che valutano l'uso di omalizumab con immunoterapia orale per latte o arachidi sono attualmente in corso. L'omalizumab può anche modulare la risposta allergica per promuovere la tolleranza [rivisto in (63)].

Un altro approccio che può migliorare la sicurezza dell'immunoterapia orale è l'uso di uova o latte cotti al forno (baked) al posto dell'allergene nativo (64, 65). Una parte dei bambini allergici all'uovo o al latte vaccino è in grado di tollerare uova e latte baked mentre è reattiva all'uovo crudo o al latte intero. In questi individui, la regolare assunzione di uova o latte cotti è associata a cambiamenti immuni simili a quelli osservati con l'immunoterapia standard, inclusa la riduzione della misura del pomfo negli SPT, le IgE allergene-specifiche ridotte, e le IgG4 allergene-specifiche aumentate (64–66), e il trattamento con uova cotte sembra anche promuovere la tolleranza alle uova come tali (67). Tuttavia, queste scoperte richiedono conferma in studi controllati. Negli studi di cui sopra, i dati immunologici dei controlli non erano disponibili, quindi è possibile che qualcuno di questi cambiamenti possa riflettere la storia naturale dell'allergia all'uovo o al latte. In modo simile, Leonard et al. (67) hanno esaminato lo sviluppo della tolleranza all'uovo come tale in soggetti con allergia all'uovo che ricevevano immunoterapia con uovo baked se vi erano tolleranti (gruppo attivo, n = 79) e includeva un gruppo di controllo di soggetti con allergia all'uovo (n = 47) che continuavano a fare una stretta dieta di eliminazione; tuttavia, l'outcome della tolleranza non

era valutato in modo standardizzato né nel gruppo attivo né in quello di controllo (67). In questo studio, i soggetti allergici all'uovo nel gruppo attivo erano sottoposti a challenge con uovo baked, e quelli che lo tolleravano (n = 56 all'ingresso dello studio e n = 70 alla fine dello studio) erano istruiti a inserire ogni giorno nella loro dieta da 1 a 3 volte uovo baked, mentre quelli che vi erano reattivi (n = 23 all'ingresso nello studio e n = 9 alla fine dello studio) continuavano a fare una stretta dieta di eliminazione. La tolleranza a uovo baked o a uovo come tale era quindi valutata attraverso un challenge alimentare dopo un periodo ≥6 mesi se i soggetti erano tolleranti all'uovo baked, e ricevendo uovo baked dopo ≥12 mesi se erano reattivi a quest'ultimo. Il gruppo di controllo era seguito parallelamente senza un piano specifico per la valutazione della tolleranza, e i challenge erano realizzati in tempi variabili in accordo alle raccomandazioni dell'allergologo di riferimento di ciascun paziente. In una analisi intention to treat, i soggetti allergici all'uovo nel gruppo attivo (n = 70 che ricevevano uovo baked e n = 9 che continuavano con una dieta di eliminazione) avevano 4.7 (1.9–11.5) probabilità in più di sviluppare la tolleranza all'uovo come tale di quelli del gruppo di controllo in dieta di eliminazione. Nell'analisi per protocollo, i partecipanti del gruppo attivo che erano tolleranti all'uovo baked e ricevevano uovo baked (n = 70) avevano 18.3 (5.5–60.9) probabilità in più di sviluppare tolleranza a uovo come tale in confronto al gruppo di controllo. Questi risultati sono notevoli e suggeriscono che l'immunoterapia all'uovo baked può ostacolare l'acquisizione della tolleranza all'uovo come tale. Ciò nonostante, come scritto sopra, i dati devono essere interpretati con cautela poiché l'approccio variabile alla valutazione della tolleranza nel gruppo attivo e di controllo introduce dei bias significativi. Sono raccomandati degli RCT (che idealmente includono un gruppo placebo) per valutare gli effetti dell'immunoterapia orale al latte cotto o all'uovo cotto sullo sviluppo della tolleranza e delle risposte immuni.

Una nuova classe di adiuvanti, conosciuti come modificatori della risposta immune, è emersa negli ultimi dieci anni e offre una strategia per aumentare le risposte tolerogeniche associate all'immunoterapia. Gli adiuvanti immuno-modificanti tipicamente comunicano attraverso recettori di ricognizione del patogeno ed è stato dimostrato che promuovono le risposte T regolatorie e Th1. Ad esempio, il monofosforil lipide A, un componente della parete cellulare batterica che comunica attraverso il recettore TLR4, e i complessi di DNA dell'allergene contenenti CPG, negli esseri umani sembrano rinforzare gli effetti tolerogenici dell'immunoterapia subcutanea a pol-

lini (68–70). Lo stesso effetto è stato osservato in modelli murini di allergia respiratoria in cui venivano usati diversi ligandi TLR e batteri probiotici insieme a immunoterapia sublinguale (71–73). Nel contesto dell'immunoterapia orale ci si potrebbe attendere effetti simili. A questo proposito, abbiamo recentemente completato un trial controllato randomizzato contro placebo di un probiotico in combinazione con immunoterapia orale per il trattamento dell'allergia alle arachidi (ANZ Clinical Trials Registry #12608000594325), e i risultati saranno disponibili a breve.

Conclusioni

Le allergie alimentari continuano ad aumentare esponenzialmente e la ricerca di terapie che possa-

no cambiare la storia naturale di malattia è una priorità. L'allergia alimentare si presenta come risultato della mancanza o della perdita della tolleranza orale. Una maggiore comprensione dei meccanismi della tolleranza orale può facilitare lo sviluppo di nuovi approcci all'induzione della tolleranza nell'allergia alimentare. L'immunoterapia offre una strategia promettente per l'induzione della tolleranza orale e il trattamento dell'allergia alimentare, tuttavia gli studi clinici sull'immunoterapia orale dimostrano sì una desensibilizzazione efficace, ma la capacità di indurre una tolleranza a lungo termine rimane incerta. L'uso di adiuvanti immuno-modificanti può aprire la strada a un rafforzamento della capacità tollerogena dell'immunoterapia orale, e attualmente vi sono trials che stanno esplorando questa via.

Bibliografia

- Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 434–42.
- Wells HG, Osborne TB. The biological reactions of the vegetable proteins. I. Anaphylaxis. *J Infect Dis* 1911; 8: 66–124.
- Miller A, Lider O, Roberts AB, Sporn MB, Weiner HL. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 421–5.
- Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1994; 265: 1237–40.
- Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6688–92.
- Chen Y, Inobe J, Marks R, Gonnella P, Kuchroo VK, Weiner HL. Peripheral deletion of antigen-reactive T cells in oral tolerance. *Nature* 1995; 376: 177–80.
- Curotto de Lafaille MA, Kutchukhidze N, Shen S, Ding Y, Yee H, Lafaille JJ. Adaptive Foxp3+ regulatory T cell-dependent and -independent control of allergic inflammation. *Immunity* 2008; 29: 114–26.
- Hadis U, Wahl B, Schulz O, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity* 2011; 34: 237–46.
- Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A, Russo M, Lafaille JJ, Curotto de Lafaille MA. Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J Clin Invest* 2005; 115: 1923–33.
- Garside P, Steel M, Liew FY, Mowat AM. CD4+ but not CD8+ T cells are required for the induction of oral tolerance. *Int Immunol* 1995; 7: 501–4.
- Schulz O, Jaensson E, Persson EK, et al. Intestinal CD103+, but not CX3CR1+, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *J Exp Med* 2009; 206: 3101–14.
- Bogunovic M, Ginhoux F, Helft J, et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network. *Immunity* 2009; 31: 513–25.
- Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005; 307: 254–8.
- Worbs T, Bode U, Yan S, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 2006; 203(3): 519–27.
- Fukaya T, Takagi H, Sato Y, et al. Crucial roles of B7-H1 and B7-DC expressed on mesenteric lymph node dendritic cells in the generation of antigen-specific CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in the establishment of oral tolerance. *Blood* 2010; 116: 2266–76.
- Matteoli G, Mazzini E, Iliev ID, et al. Gut CD103+ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut* 2010; 59: 595–604.
- Weiner HL, da Cunha AP, Quintana F, Wu H. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2011; 241: 241–59.
- Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004; 199: 1567–75.
- Beyer K, Castro R, Birnbaum A, Benkov K, Pittman N, Sampson HA. Human milk-specific mucosal lymphocytes of the gastrointestinal tract display a TH2 cytokine profile. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 707–13.
- Flinterman AE, Pasmans SG, den Hartog Jager CF, et al. T cell responses to major peanut allergens in children with and without peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 590–7.
- Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003; 111: 1065–72.
- Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 932–9.
- Dorion BJ, Burks AW, Harbeck R. The production of interferon-gamma in response to a major peanut allergy, Ara h II correlates with serum levels of IgE anti-Ara h II. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(1 Pt 1): 93–9.
- Perez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, et al. Reduced transforming growth factor-beta1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 2307–15.
- Smith M, Tourigny MR, Noakes P, Thornton CA, Tulic MK, Prescott SL. Children with egg allergy have evidence of reduced neonatal CD4+ CD25+ CD127lo/- regulatory T cell function. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1460–6.
- Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4+ CD25+ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004; 199: 1679–88.
- Delong JH, Simpson KH, Wambre E, James EA, Robinson D, Kwok WW. Ara h 1-reactive T cells in individuals with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1211–8.e3.

28. Thottingal TB, Stefura BP, Simons FER, et al. Human subjects without peanut allergy demonstrate T cell-dependent, TH2- biased, peanut-specific cytokine and chemokine responses independent of TH1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 905–14.
29. Savilahti EM, Karinen S, Salo HM, et al. Combined T regulatory cell and Th2 expression profile identifies children with cow's milk allergy. *Clin Immunol* 2010; 136: 16–20.
30. Shreffler WG, Wanich N, Moloney M, Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 43–52.e7.
31. Plaut M, Sawyer RT, Fenton MJ. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 671–8.e1.
32. Schofield AT. A case of egg poisoning. *Lancet* 1908; 171: 716.
33. Bauer A, Ekanayake Mudiyanse S, Wigger-Alberti W, Elsner P, et al. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999; 54: 894–5.
34. Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C, et al. Immunological aspects of oral desensitization in food allergy. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 637–41.
35. Ismail IH, Tang ML. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 63–9.
36. Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 12–9.
37. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654–60.
38. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 286–91, 291.e1–6.
39. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343–7.
40. Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1154–60.
41. Martorell A, De la Hoz B, Ibanez MD, et al. Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1297–304.
42. Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 376–81.
43. Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 363–74.
44. Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 199–205.
45. Vickery BP, Pons L, Kulis M, Steele P, Jones SM, Burks AW, et al. Individualized IgE-based dosing of egg oral immunotherapy and the development of tolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 444–50.
46. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 126: 83–91.e1.
47. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007; 62: 1261–9.
48. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 233–43.
49. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 448–55, 455.e1–5.
50. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance?: a meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011; 96: 259–64.
51. Jones SM, Ponsz L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 292–300, 300.e1–97.
52. Alonso R, Zapatero L, Fuentes V, Barranco R, Davila G, Martinez M. Specific oral tolerance induction in 39 children with IgE mediated persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: S246.
53. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459–65.
54. Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, Galli E. Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy—follow-up at 4 yr and 8 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 412–9.
55. Vickery BP, Lin J, Kulis M, et al. Peanut oral immunotherapy modifies IgE and IgG4 responses to major peanut allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 128–34.e1–3.
56. Urra JM, Garcia Rodriguez R, Feo Brito F, Mur P, Guerra F. Oral desensitization to egg enables CD4+ FoxP3+ cells to expand in egg-stimulated cells. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 71–3.
57. Varshney P, Jones SM, Pons L, et al. Peanut Oral Immunotherapy (OIT) induces immunologic changes supporting the development of tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: AB59 (Abstract).
58. Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up. *Allergol Int* 2010; 59: 43–51.
59. Barbi E, Longo G, Berti I, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 41–50.
60. Varshney P, Steele PH, Vickery BP, et al. Adverse reactions during peanut oral immunotherapy home dosing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1351–2.
61. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 83–91.e1.
62. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1622–4.
63. Nadeau KC, Kohli A, Iyengar S, DeKruyff RH, Umetsu DT. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody-adjunctive treatment for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32: 111–33.
64. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 977–83.e1.
65. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 342–7.
66. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 473–80.e1.
67. Leonard SA, Martos G, Wang W, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Oral immunotherapy induces local protective mechanisms in the gastrointestinal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1579–87.e1.
68. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1445–55.
69. Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, Horak F. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four pre-seasonal injections. *Allergy* 2001; 56: 498–505.
70. Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, Eiden JJ, HayGlass KT. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1144–51.
71. Van Overtvelt L, Moussu H, Horiot S, et al. Lactic acid bacteria as adjuvants for sublingual allergy vaccines. *Vaccine* 2010; 28: 2986–92.
72. Mascarell L, Van Overtvelt L, Lombardi V, et al. A synthetic triacylated pseudo-dipeptide molecule promotes Th1/TReg immune responses and enhances tolerance induction via the sublingual route. *Vaccine* 2007; 26: 108–18.
73. Lombardi V, Van Overtvelt L, Horiot S, et al. Toll-like receptor 2 agonist Pam3CSK4 enhances the induction of antigen-specific tolerance via the sublingual route. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1819–29.

L'infezione da HPV nel maschio

Gian Vincenzo Zuccotti, Chiara Mameli



Parole chiave: papilloma virus, condilomi, vaccinazione anti-papilloma virus

Abstract

Fino a pochi anni fa in molti Paesi le campagne vaccinali contro il papilloma virus (HPV) si sono concentrate nel sesso femminile, ponendosi come obiettivo primario la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina. Tuttavia, negli ultimi anni, grazie ad una miglior conoscenza dell'infezione da HPV, delle sue manifestazioni cliniche nel maschio e alla successiva approvazione del vaccino quadrivalente anche per il sesso maschile, alcune Società Scientifiche hanno suggerito un approccio più lungimirante e a più ampio spettro raccomandando l'estensione della vaccinazione anche alla popolazione maschile. In questo articolo andremo ad analizzare e discutere le motivazioni alla base di tale indicazione alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

Note epidemiologiche

Dare una stima precisa e puntuale dell'incidenza e della prevalenza dell'infezione da HPV nel maschio è tutt'ora abbastanza difficile. Alla base di questa affermazione ci sono due principali motivazioni.

1. **Relativa scarsità di studi epidemiologici condotti sugli uomini** se comparati alla numerosità di quelli condotti nel sesso femminile;
2. **Ampio range di variabilità della prevalenza riportata** (1,3%-72,9%, media superiore al 20%) in relazione a:
 - differenti modalità di prelievo utilizzate e processamento dei campioni
 - area geografica in cui viene eseguito lo studio (in Europa ed Asia Orientale sono state osservate prevalenze più basse rispetto ai paesi del continente africano)
 - sito anatomico in cui viene ricercato il virus (asta del pene, solco balano-prepuziale, glande, fossetta navicolare dell'uretra, scroto, regio-

ne pubica, regione perianale e anale) e numero di siti considerati nello studio;

- difficoltà a disporre di una popolazione rappresentativa della popolazione generale (maggior quantità di dati sulle popolazioni a rischio);
- gruppo di rischio considerato (basso rischio 1-83%, alto rischio 2-93%) dove per gruppi ad alto rischio vengono considerati gli omosessuali (MSM), coloro che presentano una condizione di immunosoppressione e coloro che sono affetti dall'infezione da HIV.

Attualmente si stima che fino al 65-70% dei soggetti di sesso maschile contrae un'infezione da uno o più ceppi di HPV (oncogeni e non) durante l'arco della vita con un andamento particolare e non sovrapponibile a quello riportato per il sesso femminile^{1 2}.

Nella Tabella I vengono sottolineate le differenze tra i due sessi riguardo al "comportamento" dell'infezione da HPV.

Le motivazioni alla base di tali differenze non sono

Clinica Pediatrica, AO Luigi Sacco, Università degli Studi di Milano

gianvincenzo.zuccotti@unimi.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Tab. I. Differenze dell'infezione tra HPV tra i sessi.

		
Prevalenza globale	Percentualmente più bassa (↓)	Percentualmente più elevata (↑)
Influenza dell'età	Andamento bimodale. ³ <ul style="list-style-type: none"> • Picco sino ai 25-30 anni • Declino sino all'epoca perimenopausale in cui si osserva un secondo picco 	<ul style="list-style-type: none"> • Manca una sostanziale tendenza al declino con l'età • Manca un picco nelle età più giovani
Acquisizione ceppi oncogeni	Maggiore probabilità per i ceppi oncogeni	Analoga probabilità di contrarre un ceppo oncogeno o non oncogeno
Durata dell'infezione ceppi oncogeni vs. non oncogeni	Maggior durata per i ceppi oncogeni	Analoga durata
Clearance dell'infezione	Più lenta	Rapida

completamente note. Tra le ipotesi più accreditate troviamo:

- la possibile diversa interazione tra virus e ospite nei i due sessi;
- una maggior induzione della risposta immune nei confronti di HPV nella donna rispetto all'uomo;
- le diversità anatomico-funzionali tra i due sessi.

Per quanto riguarda il maschio, i **fattori di rischio** dell'infezione da HPV sono rappresentati da un precoce inizio dell'attività sessuale (e di conseguenza da una sua lunga durata), da abitudini sessuali caratterizzate da elevato numero di partners di sesso femminile ma anche di sesso maschile (MSM) e dalla presenza di una condizione di immunodepressione congenita o acquisita⁴.

È importante sottolineare che, mentre per la donna esiste una metodica di screening ben validata quale il Pap-test per la prevenzione delle neoplasie della cervice uterina, per il maschio non esiste alcun test di screening standardizzato per l'infezione da HPV.

Le patologie HPV-correlate

Quando si parla di HPV non si deve dimenticare che questa infezione rientra nella categoria delle "infezioni a trasmissione sessuale" e che tra queste è quella più frequente, sebbene le dinamiche alla base della

trasmissibilità del virus tra partner di diverso sesso sono ancora oggetto di studio⁵. Restano ancora da chiarire le modalità di trasmissione non sessuale come ad esempio il contatto cute-organi genitali.

L'infezione da HPV può avere 2 principali conseguenze:

1. **Induzione di lesione asintomatica, latente o subclinica.** Questa sembra essere la principale conseguenza dell'infezione: in questo caso viene identificata la condizione di "portatore sano". Il maschio funge da "serbatoio/carrier" e sembra contribuire allo sviluppo di patologie HPV-correlate nella donna.
2. **Induzione di lesione clinicamente manifesta.** Le manifestazioni sintomatiche più comuni sono i condilomi acuminati, le forme tumorali dell'area anogenitale e orofaringea e i papillomi laringei. Nel maschio i condilomi anogenitali sono la più frequente manifestazione dell'infezione mentre la patologia neoplastica, più frequente nella donna, è sicuramente di più raro riscontro. Recentemente è stato mostrato come le lesioni orali siano maggiormente prevalenti nell'uomo (10,1% vs. 3,4% nel sesso femminile)⁶.

I **condilomi**, seppur non rientrino tra le patologie gravi da mortalità, sono associati ad elevata morbilità. I condilomi sono associati a sintomatologia clinica evidente (dolore, sanguinamento) e a conseguenze psicosociali (spesso i soggetti che ne sono affetti manifestano ansia, perdita di sicurezza e di fiducia nel

rapporto con il partner). I tipi virali principalmente coinvolti sono HPV 6 e 11 (oltre il 90% delle manifestazioni condilomatose) e tra questi HPV 6 è risultato essere il tipo prevalente. Le stime di prevalenza della condilomatosi derivano principalmente dagli studi clinici in quanto non è attualmente presente un sistema di notifica per questa patologia. Negli USA, dai dati provenienti dal CDC, emerge come i maschi presentino incidenze lievemente più alte e con picco di incidenza spostato in avanti di circa un quinquennio rispetto alle donne⁷. In Europa nel sesso maschile si registrano 329.000 casi per 1000 abitanti vs. 292.000 per 1000 abitanti nel sesso femminile. In Italia i Sistemi Sentinella dell'Istituto Superiore di Sanità hanno mostrato una maggior prevalenza della condilomatosi nel sesso maschile, soprattutto tra i giovani di età inferiore ai 25 anni, con un preoccupante trend in aumento negli ultimi anni (il numero di casi è duplicato tra il 2004 e il 2008)⁸.

Le **neoplasie HPV-correlate** nell'uomo riguardano principalmente l'apparato genitale e il distretto orofaringeo. L'80-95% delle neoplasie anali, almeno il 50% delle neoplasie del pene e il 45-90% delle neoplasie della testa e del collo sono correlate ad HPV. Nel mondo nel sesso maschile sono stati riportati 33.800 casi/anno di neoplasie HPV-correlate, negli USA 12000 casi/anno e in Europa 17.403 casi/anno di cui 15.497 da HPV 16-18^{9 10}.

In particolare la patologia neoplastica nell'uomo è a carico del pene e dell'ano per quanto riguarda l'apparato sessuale, mentre nel distretto testa-collo i siti anatomici maggiormente coinvolti sono la cavità orale, l'orofaringe, la lingua e la laringe. Le neoplasie a cellule squamose dell'orofaringe sono 4 volte più frequenti nel maschio rispetto alla femmina e sono principalmente causate, in almeno il 60% dei casi, da HPV 16¹¹.

La vaccinazione nel maschio

Al momento attuale non esistono, oltre alla vaccinazione, strumenti preventivi nei confronti delle infezioni da HPV nella popolazione sessualmente attiva. L'utilizzo del preservativo, seppur associato ad un minor rischio di contrarre l'infezione e ad una sua minor durata, non elimina totalmente il rischio di acquisizione/trasmmissione dell'infezione a differenza di quanto avviene per le altre malattie a trasmissione sessuale¹². L'unico vaccino attualmente approvato per l'utilizzo

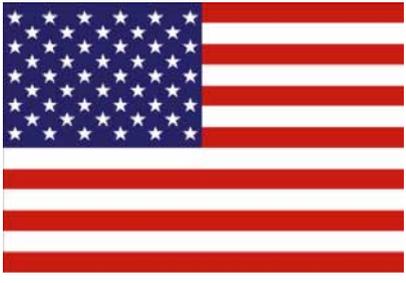
nel sesso maschile è il vaccino quadrivalente contenente i sierotipi 6,11,16,18. Tale vaccino ha mostrato nel sesso maschile una buona immunogenicità, simile e non inferiore a quella riportata nel sesso femminile, ed un buon profilo di sicurezza^{13 14}. Negli studi di Giuliano e Palefsky il vaccino quadrivalente ha mostrato un'efficacia profilattica nei confronti delle lesioni genitali esterne (definite come condilomi genitali, neoplasie intraepiteliali e cancro perianale, perineale e del pene) da HPV 6, 11, 16, 18 pari al 90,4%¹⁵ e si è inoltre mostrato efficace nella prevenzione delle neoplasie anali intraepiteliali di grado 1-2-3 nei MSM¹⁶. Tali studi sono stati condotti in uomini di età compresa fra 16 e 26 anni ma si suppone che il vaccino sia protettivo anche nei soggetti di età 9-15 anni considerando che l'immunogenicità di questa fascia di età non è inferiore all'immunogenicità nei maschi tra 16 e 26 anni.

Analogamente a quanto riportato nelle donne, anche per l'uomo non è noto quale sia il correlato di protezione. Per quanto riguarda la durata della protezione conferita, considerando che le medie geometriche dei titoli anticorpali sono simili tra uomo e donna, è ragionevole pensare che anche la durata della protezione possa essere simile in entrambi i sessi.

L'accettabilità e l'uptake della vaccinazione nel maschio sono risultati essere più bassi rispetto al sesso femminile. Alla base di tale evidenza sono state proposte alcune spiegazioni: una minor "forza" della raccomandazione nel maschio rispetto a quella della femmina (a testimonianza di come le attitudini del personale sanitario nei confronti della vaccinazione abbiano una grande influenza nella scelta vaccinale), una minore tendenza ad occuparsi della propria salute tipica del sesso maschile, una scarsa conoscenza delle manifestazioni dell'infezione nel maschio e di conseguenza una minor consapevolezza di malattia, sembrano essere i principali determinanti¹⁷. Da non trascurare inoltre è il costo del vaccino che ne limita l'utilizzo soprattutto nei paesi a medio-basso reddito e nelle minoranze etniche presenti in alcuni paesi industrializzati.

Fornire raccomandazioni solide in tema della vaccinazione anche nel sesso maschile, promuovere un aggiornamento continuo agli operatori sanitari, favorire gli interventi educativi sui genitori e sugli adolescenti sono tutte possibili strategie che devono essere perseguite per aumentare la consapevolezza in tema di malattie HPV-correlate e delle possibilità preventive vaccinali.

Tab. II. Raccomandazioni in merito alla vaccinazione di routine del maschio.

		
US_Advisory Committee in Immunization Practices (ACIP, MMWR 23/12/2011) Vaccinazione universale	Australia_Pharmaceuticals Benefits Advisory Committee (PBAC) (19/12/2011) Raccomandazione positiva	Canada_National Advisory Committee on Immunization (NACI, CCDR - Gennaio 2012) Raccomandazione Grado A
Vaccinazione di routine per i bambini di 11 o 12 anni + catch-up dai 13 ai 21 anni	Vaccinazione nelle scuole per i ragazzi di 12-13 anni + 2 anni di catch-up per i ragazzi di 14-15 anni	Vaccinazione per i maschi dai 9 ai 26 anni (vaccinazione di routine tra i 9 e i 13 anni)

Nel mondo le raccomandazioni per la vaccinazione contro HPV nel maschio differiscono in maniera significativa.

Al momento attuale sono solo 3 gli stati extraeuropei in cui è raccomandata la vaccinazione di routine nel sesso maschile (Tab. II).

In Europa, ad agosto 2011, l'EMA ha approvato il vaccino quadrivalente per l'uso nel maschio dai 9 ai 26 anni per la prevenzione delle lesioni condilomatose, mentre negli Stati Uniti il vaccino è indicato anche per la prevenzione delle lesioni precancerose di pene ed ano¹⁸. Attualmente in Austria e in Sassonia le Autorità Sanitarie hanno approvato l'estensione della raccomandazione anche al sesso maschile.

In Italia, seppur un grosso passo in avanti in termini di prevenzione delle patologie HPV-correlate è stato fatto con il nuovo Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014 che prevede la somministrazione gratuita in tutto il Paese del vaccino anti-HPV alle dodicenni, la vaccinazione nel sesso maschile non rientra negli obiettivi del piano¹⁹. Nel 2012 la Conferenza di Consenso sulle Patologie da HPV nel maschio, costituita dai maggiori esperti clinici e di sanità pubblica, oltre a raccomandare la vaccinazione del maschio 12enne, suggeriva alle Regioni di attivare un programma di vaccinazione HPV in regime di co-payment, come già avviene per il sesso femminile²⁰. Sebbene da parte delle società scientifiche emergano segnali positivi, le raccomandazioni per la vaccinazione contro l'HPV nel maschio nei programmi di immunizzazione nazionali sono ancora scarse. Tra le motivazioni di un ancora così basso tasso di inclusione nelle schedule vaccinali

vi è il dubbio sul reale beneficio della vaccinazione in relazione al costo, argomento certamente tra i più dibattuti dalla comunità scientifica in relazione ai risvolti in termini di salute pubblica.

Mentre è già stato ben documentato come nelle donne la vaccinazione contro HPV sia costo-efficace, le dinamiche alla base di una politica vaccinale che includa anche i maschi sono state più volte messe in discussione. Questo deriva probabilmente dal fatto che rispetto al sesso femminile si ha una minor conoscenza della storia naturale dell'infezione, dalla conflittualità dei dati epidemiologici e di concordanza di coppia (a loro volta modulata dai differenti comportamenti sessuali e dalla metodologia di diagnosi adottata) e dalla mancanza di un sistema di monitoraggio attendibile e validato sia a breve che a lungo termine.

Nell'analisi di costo-beneficio è tuttavia necessario considerare una serie di fattori²¹⁻²⁴. In primis vanno considerati i possibili benefici diretti (riduzione della patologia HPV-correlata) ed indiretti (riduzione della circolazione del virus e riduzione pertanto della trasmissione alla donna). Accanto a questi altri fattori meritano una discussione:

- **Copertura vaccinale nel sesso femminile.** Tale rapporto è a favore dell'efficacia quando la copertura vaccinale nel sesso femminile è bassa (< 50%). In questo scenario la vaccinazione del maschio contribuisce al contenimento dell'infezione nella comunità. In situazioni di alta copertura vaccinale nel sesso femminile (> 75%), l'impatto della vaccinazione del sesso maschile è minore. Inoltre si ipotizza che in tale scenario i maschi siano indi-

rettamente coperti tramite l'immunità di gregge, considerando che il grado di immunità di gregge correla inversamente con la proporzione di donne vaccinate.

- **Outcomes considerati.** La vaccinazione risulta costo-efficace quando si considerano tutti gli outcomes correlati all'infezione.
- **Costo del vaccino.** Risulta essere uno dei maggiori determinanti, ovvero più basso è il costo, maggiore è la costo-efficacia del vaccino. Tuttavia da tenere in considerazione sono i costi considerevoli derivanti dalla diagnosi e dal trattamento delle patologie HPV-correlate.
- **Popolazione considerata.** Nei MSM la vaccinazione è costo-efficace ²⁵.

In conclusione riteniamo che, trattandosi di una malattia a trasmissione sessuale, intervenire in termini di prevenzione primaria su uno dei soggetti della coppia avrà, evidentemente, un impatto positivo nella riduzione di patologia nel partner. Tra le motivazioni alla base del supporto della vaccinazione del sesso maschile vi è il fornire uguali possibilità preventive in relazione all'equità tra i sessi di fronte a una patologia di coppia.

Uno sguardo al futuro

Uno dei filoni di più recente interesse da parte di coloro che si occupano di patologia da HPV nel maschio è rappresentato dal legame tra infezione e fertilità. HPV è stato rilevato nel liquido seminale (fino al 10% in uomini asintomatici sessualmente attivi) ed è in grado di legarsi agli spermatozoi e rimanere adeso alla loro superficie determinando una significativa riduzione della motilità. Gli spermatozoi infettati con HPV sono in grado di fertilizzare gli ovociti trasportando il DNA virale all'interno dell'ovocita stesso capace di riprodurre le proteine virali. Gli studi più recenti hanno mostrato come HPV sia potenzialmente in grado di ridurre la fertilità riducendo la motilità degli spermatozoi e di interferire con lo sviluppo dell'embrione riducendone le possibilità di sopravvivenza tramite l'infezione dell'ovocita (tale dato deriva dagli studi sulla fecondazione assistita). È stato inoltre osservato come l'infezione maschile da HPV sia un fattore di rischio per l'insuccesso della fecondazione assistita ^{26,27}. Ulteriori studi sono comunque necessari per una migliore e più certa identificazione dei meccanismi anatomofisiologici.

Ancora una volta, alla luce anche di queste evidenze, l'infezione da HPV nell'uomo, seppure non mortale, si configura come infezione dalle molteplici ripercussioni nella vita dell'individuo e sul suo benessere psicosociale.

Conclusioni

L'approvazione del vaccino quadrivalente nel maschio ha sicuramente aperto nuove prospettive preventive per la popolazione maschile. La strategia di includere il maschio nelle campagne vaccinali si pone come obiettivo di minimizzare la capacità di trasmissione dell'infezione tra i due sessi, ma soprattutto di contrastare il manifestarsi di numerose e spesso gravi patologie correlate all'HPV che colpiscono anche gli uomini. Recenti studi hanno confermato come il vaccino somministrato nei maschi abbia una immunogenicità e un profilo di sicurezza comparabile a quello riscontrato nel sesso femminile. Inoltre l'efficacia dimostrata nei confronti delle lesioni genitali esterne e delle neoplasie anali è un dato recente che merita di essere valorizzato. L'istituzione di una campagna di vaccinazione rivolta ad entrambi i sessi risponde a considerazioni sociali di equità di genere e alle pari opportunità nella fruizione dei servizi sanitari. Alla luce delle sempre maggiori evidenze scientifiche non risulta più attuale parlare di un *vaccino contro la prevenzione delle neoplasie dell'apparato genitale* ma di un *vaccino per la prevenzione delle infezioni da HPV*.

Bibliografia

- ¹ Smith JS, Gilbert PA, Melendy A, et al. *Age-specific prevalence of human papillomavirus infection in males: a global review.* J Adolesc Health 2011;48:540-52.
- ² Giuliano AR, Lazcano E, Villa LL, et al. *The Human Papillomavirus Infection in Men (HIM) study: HPV prevalence and type-distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the US.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:2036-43.
- ³ de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, et al. *Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human Papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis.* Lancet Infect Dis 2007;7:453-9.
- ⁴ Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. *Human papillomavirus, human immunodeficiency virus*

- and immunosuppression. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F168-74.
- 5 <http://www.cdc.gov/std/stats/STI-Estimates-Fact-Sheet-Feb-2013.pdf>
 - 6 Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. *Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010*. *JAMA* 2012;30:693-703.
 - 7 Garnock-Jones KP, Giuliano AR. *Quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 vaccine for the prevention of genital warts in males*. *Drugs R D* 2012;12:235-8.
 - 8 Suligoï B, Salfa MC, Mariani L. *Epidemiologia e management dei pazienti con condilomi genitali in Italia*. *Igiene e Sanità Pubblica* 2010
 - 9 Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, et al. *Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review*. *BMC Cancer* 2012;12:30.
 - 10 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:258-61
 - 11 D'Souza G, Dempsey A. *The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine*. *Prev Med* 2011;53 (Suppl 1):S5-S11.
 - 12 Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, et al. *Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study*. *J Infect Dis* 2013;208:373-84.
 - 13 Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. *A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines*. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F123-38.
 - 14 Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, et al. *Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old*. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:261-7.
 - 15 Giuliano A. *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males*. *N Engl J Med* 2011;364:401-11.
 - 16 Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al. *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. *N Engl J Med* 2011;365:1576-85.
 - 17 Newman PA, Logie CH, Doukas N, et al. *HPV vaccine acceptability among men: a systematic review and meta-analysis*. *Sex Transm Infect* 2013 Jul 4 [Epub ahead of print].
 - 18 European Commission website <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h357.htm>
 - 19 http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf
 - 20 Conferenza di Consenso sulle patologie da Papillomavirus umano nel maschio. <http://www.andrologiaitaliana.it/upload/content/20111123114815148.pdf>
 - 21 Chesson H. *Overview of cost-effectiveness of male HPV vaccination*. Centers for Disease Control and Prevention Advisory Committee on Immunization Practices, October 21, 2009.
 - 22 Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. *The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States*. *Vaccine*. 2011;29:8443-50.
 - 23 Brisson M, van de Velde N, Franco EL, et al. *Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity*. *J Infect Dis* 2011;204:372-6.
 - 24 Marty R, Roze S, Bresse X, et al. *Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe*. *BMC Cancer* 2013;13:10.
 - 25 Kim JJ. *Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis*. *Lancet Infect Dis* 2010;10:845-52.
 - 26 Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, et al. *Association, prevalence, and clearance of human papillomavirus and antisperm antibodies in infected semen samples from infertile patients*. *Fertil Steril* 2013;99:125-31.
 - 26 Garolla A, Pizzol D, Foresta C. *The role of human papillomavirus on sperm function*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:232-7.