

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

pneumologia

I farmaci biologici nell'asma del bambino

allergologia

Lipid transfer protein

Cambiamenti climatici e allergie

La citologia nasale: un modello di medicina di precisione

L'importanza crescente degli studi sull'immunoterapia allergene-specifica condotti in "real-life"

caso clinico

Sarà una passeggiata

letto e commentato

A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies

quattro 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Segreteria Scientifica

Carla Mastroilli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Domenico Minasi

Tesoriere

Ahmad Kantar

Consiglieri

Elena Galli, Giovanni Battista Pajno, Diego Peroni,
Mariangela Tosca

Segretario

Enrico Properi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

quattro 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

pneumologia

I farmaci biologici nell'asma del bambino

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Amelia Licari, Maddalena Leone, Maria Elisa Di Cicco, Sara Bozzetto, Valentina De Vittori, Iolanda Chinellato, Carlo Capristo, Nadia Severini, Maria Angela Tosca 2

allergologia

Lipid transfer protein

a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Barbara Cuomo, Annamaria Bianchi, Francesca Atzeri, Giulia Brindisi, Francesca Ferrara, Giusy Romano, Elvira Verduci, Mauro Calvani 11

Cambiamenti climatici e allergie

a cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento ambientale e Monitoraggio pazienti della SIAIP

Giuliana Ferrante, Mariangela Bosoni, Maria Antonia Brighetti, Alessandro Travaglini, Alice Vignoli, Auro Della Giustina 21

La citologia nasale: un modello di medicina di precisione

Massimo Landi, Matteo Gelardi, Giorgio Ciprandi 27

L'importanza crescente degli studi sull'immunoterapia allergene-specifica condotti in "real-life"

Amelia Licari, Salvatore Barberi, Pietro Cantone, Ahmad Kantar, Alberto Martelli, Guido Pellegrini, Marco Sala, Giovanni Maria Traina, Cristoforo Incorvaia, Gianluigi Marseglia, Giorgio Ciprandi 31

caso clinico

Sarà una passeggiata

Leonardo Di Terlizzi, Michele Di Noia, Nunzia Leonetti, Silvia Rana 37

letto e commentato

da: Enrica Manca

A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies

B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke 39



OPEN ACCESS

www.riaponline.it





Cari Soci e lettori,

Pochi giorni fa il Ministero della Salute ha pubblicato un aggiornamento all'atto di indirizzo, a cui hanno collaborato colleghi della nostra Società, su "Allergie alimentari e sicurezza del consumatore" (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2134_allegato.pdf). In questo lavoro si spiega in modo chiaro e scientificamente ineccepibile cosa sono le allergie, quali test è opportuno fare ma soprattutto quali non fare perché scientificamente inappropriati. Ma quanti di noi, lo hanno saputo? Quanti non addetti ai lavori ne sono stati informati? Forse bisognerebbe associare a questi documenti un maggiore coinvolgimento dei media. La BBC inglese ha mandato in onda una breve intervista ad un ricercatore del Kings College, Dr Alexandra Santos dal titolo *Why the world is becoming more allergic to food* (<https://www.bbc.com/news/health-46302780>) intervento disponibile anche su youtube. Dobbiamo riflettere se anche in Italia non sia opportuno conquistare uno spazio maggiore per l'Allergologia e Immunologia Pediatrica.

L'ultimo numero del 2018 trova le Commissioni ancora molto attive, segno di produzione di alto livello scientifico e di una collaborazione fra esperti spesso anche amici.

A cura della Commissione Allergie Alimentari coordinata da Mauro Calvani vede la luce un *review article* sulle *lipid transfer protein*. È uno degli argomenti più scottanti per chi si occupa di allergia alimentare: di fronte ad una sensibilizzazione importante per questi allergeni, non forieri di una reazione grave come le *storage protein*, ma neanche così tranquillizzanti come le profilline, il quesito che spesso ci poniamo è: quando si deve prescrivere l'adrenalina autoiniezzabile. Questo articolo cerca di far luce anche su questo argomento dettagliando le possibili cross-reattività fra i diversi alimenti.

A cura della Commissione Aerobiologia, Inquinamento ambientale e Monitoraggio pazienti coordinata da Auro Della Giustina, ci allarghiamo in un orizzonte più ampio: la relazione fra i cambiamenti climatici e le malattie allergiche. Conosciamo tutti il pericolo del riscaldamento della terra; come allergologi dobbiamo conoscere che influenze porta sulla formazione di pollini: produzione accelerata per l'anticipo della fioritura, incremento della allergenicità a causa dell'inquinamento; troverete queste ed altre osservazioni in questo lavoro.

L'aumentata concentrazione nell'aria di allergeni inalanti aumenta il rischio di rinite allergica ed asma, nonché di riacutizzazioni di malattia in forme anche gravi. La Commissione Asma ha prodotto un interessante lavoro di sintesi sull'uso dei farmaci biologici nelle forme di asma grave: la nuova era non ha risolto tutti i dubbi: ancora non sappiamo per quanto tempo dobbiamo continuare queste terapie, e soprattutto cosa succede quando le abbiamo sospese.

Amelia Licari e co. hanno voluto fare il punto sui risultati degli studi "real life": per valutare l'efficacia in una condizione che trova solo dopo mesi o anni una risposta adeguata, è importante che vengano presi in considerazione anche questo tipo di studi. Queste considerazioni valgono particolarmente per l'immunoterapia allergene-specifica: infatti "gli studi controllati sono scarsamente adattabili alla casistica ambulatoriale riscontrabile quotidianamente".

Leggete con attenzione anche la sintesi fatta da Massimo Landi e co. sulla citologia nasale. Si può ben riconoscere che questa indagine può essere inquadrata come un modello per la medicina di precisione, riducendo l'empirismo di una terapia sintomatica tradizionale.

Cogliamo l'occasione per ringraziare dell'attenzione che ci è stata prestata e augurare a tutti i lettori e Soci un sentito augurio di Buon Natale e Felice Anno Nuovo.

Giampaolo e Salvatore



I farmaci biologici nell'asma del bambino

a cura della Commissione
Asma della SIAP

Amelia Licari¹

Maddalena Leone²

Maria Elisa Di Cicco³

Sara Bozzetto⁴

Valentina De Vittori⁵

Iolanda Chinellato⁶

Carlo Capristo⁷

Nadia Severini⁸

Maria Angela Tosca⁹

(coordinatore)

¹ Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio, S.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ² Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; ³ Allergologia Pediatrica, UO. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa; ⁴ UOSD di Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova; ⁵ Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma; ⁶ SC Pediatra, POC SS. Annunziata, Taranto; ⁷ Clinica Pediatrica II Università degli Studi di Napoli; ⁸ UO Pediatra, Università "Magna Graecia", Catanzaro; ⁹ UOSD Centro di Allergologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Parole chiave: asma grave, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab

Corrispondenza

Maria Angela Tosca

UOSD Centro di Allergologia,

Istituto Giannina Gaslini, Genova

E-mail: mariangelatosca@gaslini.org

Abstract

I farmaci biologici hanno recentemente rivoluzionato l'approccio terapeutico al paziente con asma grave. Attraverso l'inibizione di precisi target molecolari implicati nella patogenesi della malattia asmatica, questi farmaci trovano un'innovativa applicazione nell'ambito della medicina moderna che, sempre più spesso, si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente.

Tra i farmaci biologici disponibili per l'età pediatrica, ad oggi omalizumab è il farmaco di scelta per la terapia aggiuntiva dell'asma grave, con significative evidenze di efficacia e sicurezza e con maggiore esperienza clinica in "real life". Le nuove molecole, come mepolizumab, reslizumab e dupilumab, sono attualmente in fase di sperimentazione clinica per l'età pediatrica, sulla base dei risultati positivi ottenuti negli studi sulla popolazione adulta.

Introduzione

I farmaci biologici rappresentano una innovazione terapeutica che ha rivoluzionato l'approccio al paziente con allergia grave. Attraverso l'inibizione di precisi target molecolari implicati nella patogenesi dell'asma, questi farmaci trovano un'innovativa applicazione nell'ambito della medicina moderna che, sempre più spesso, si indirizza verso un trattamento personalizzato sulla base delle specifiche caratteristiche infiammatorie (endotipi con relativi biomarcatori) che la patologia presenta nel singolo paziente. Nel campo allergologico pediatrico, i farmaci biologici, e in particolare gli anticorpi monoclonali anti IgE, sono stati introdotti più di 10 anni fa per il trattamento dell'asma allergico grave con risultati significativi sia sull'andamento clinico della patologia, che sulla qualità di vita dei pazienti trattati. Una nuova e promettente frontiera terapeutica per la cura dell'asma grave eosinofilo è rappresentata da alcuni farmaci biologici che sono stati recentemente approvati per l'utilizzo umano e che hanno come target le interleuchine (IL) 5, 4 e 13. I farmaci biologici per l'asma grave possono infatti essere schematicamente classificati in base al proprio target terapeutico in farmaci mirati ai mediatori dell'infiammazione di tipo Th₂ [le immunoglobuline (Ig)E e le IL-5, -4 e -13] e farmaci mirati alle citochine prodotte dalle cellule linfoidi innate [ovvero le cosiddette "alarmine", come ad esempio l'IL-33 e la linfopoietina timica stromale (Thymic Stromal Lymphoietin, TSLP)], caratteristiche dell'infiammazione non-Th₂¹ (Tab. I). Ad oggi, molti di essi sono ancora in fase iniziale di sperimentazione clinica per l'età pediatrica: i risultati ottenuti dagli studi registrativi sugli adulti non sono infatti sempre direttamente trasferibili nei bambini e negli adolescenti, per i quali la comprovata efficacia e la sicurezza sono requisiti indispensabili prima dell'approvazione per l'uso.

Tabella I. Terapie biologiche disponibili per il trattamento dell'asma grave in età pediatrica.

Nome del farmaco	Meccanismo di azione	Modalità di somministrazione	Principali effetti significativi	Approvazione per l'età pediatrica in Italia
Omalizumab	Legame diretto con le IgE libere ↓ livelli di IgE <i>Down-regulation</i> dei recettori delle IgE su mastociti, basofili e cellule dendritiche	SC, ogni 2-4 settimane sulla base del peso corporeo e del valore delle IgE totali (pretrattamento, 30-1500 kU/l)	↑ controllo dell'asma ↓ esacerbazioni (anche stagionali) ↓ ospedalizzazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi ↑ qualità di vita	A partire dai 6 anni
Mepolizumab	Legame diretto con IL-5	SC ogni 4 settimane	↓ esacerbazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi	A partire dai 18 anni
Reslizumab	Legame diretto con IL-5	EV ogni 4 settimane	↑ controllo dell'asma ↓ esacerbazioni ↓ eosinofili sierici ↑ FEV1, ↑ qualità di vita	<i>Off label</i>
Benralizumab	Legame con il recettore per IL-5	SC ogni 4-8 settimane	↓ esacerbazioni ↓ CS orali, ↓ sintomi	<i>Off label</i>
Dupilumab	Blocco attività di IL-4 e IL-13	SC ogni settimana	↓ esacerbazioni, ↑ FEV1	<i>Off label</i>

CS: corticosteroidi; EV: endovena; IL: interleuchina; NS: non significativo; SC: sottocute

Anti-IgE

Il primo e, ad oggi, unico farmaco biologico disponibile che ha come target terapeutico le IgE sieriche è l'anticorpo monoclonale umanizzato omalizumab, prodotto mediante le tecniche del DNA ricombinante, nello specifico un anticorpo della sottoclasse IgG1 in grado di legare le IgE libere circolanti. Approvato per la prima volta nel 2003 dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave persistente a partire dai 12 anni, l'omalizumab ha visto l'estensione della sua indicazione a partire dai 6 anni di età per i Paesi Europei nel 2009 e successivamente anche negli Stati Uniti². Questo farmaco biologico è stato inoltre approvato e registrato nel 2014 per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per i pazienti di età superiore a 12 anni, con insufficiente controllo della sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con anti-istaminici^{2,3}.

Somministrato in ambiente ospedaliero per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane a un dosaggio che dipende dal peso del paziente e dal valore delle IgE totali pretrattamento (per valori compresi tra 30 e 1500 UI/ml), omalizumab è in grado di legare le IgE libere circolanti e di impedirne il legame con i recettori ad alta e a bassa affinità presenti sulla superficie dei mastociti, dei basofili, delle cellule dendritiche e di altre cellule

del sistema immunitario; tale legame ne previene l'attivazione e il conseguente rilascio di citochine e di altri mediatori dell'infiammazione allergica⁴. Inoltre, la riduzione delle IgE determina, con un meccanismo di *down-regulation*, la ridotta espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE e, in generale, è in grado di bloccare i meccanismi che amplificano la risposta immune di tipo allergico⁵. Questi effetti "antinfiammatori" sono stati documentati *in vivo* su campioni di biopsie bronchiali di soggetti adulti con asma grave, sottoposti a broncoscopia prima e dopo il trattamento con anti-IgE⁶.

Le evidenze di efficacia e sicurezza di omalizumab sono state ampiamente dimostrate in tre storici studi registrativi eseguiti in pazienti pediatriche affette da asma allergico moderato-grave che hanno portato all'approvazione del farmaco ormai più di 10 anni fa^{7,9} (Tab. II). Una recente revisione sistematica della letteratura, analizzando i risultati di tutti gli studi pediatrici, ha confermato l'efficacia di omalizumab nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e di ospedalizzazioni per asma e la necessità di ricorrere a corticosteroidi per via orale in fase acuta; questi effetti determinano di fatto un miglioramento del controllo globale dell'asma nel bambino con miglioramento della qualità di vita propria e dei genitori (riduzione di giorni di assenza da scuola, riduzione dei giorni

Tabella II. Principali studi clinici sull'uso di omalizumab in pazienti pediatrici con asma grave.

Autori	Tipo di studio	Durata	Partecipanti	Principali risultati
Milgrom et al. ⁷	Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo)	28 settimane	6-12 anni Numero totale: 334 Dosaggio: 0,016 mg/kg/IgE (IU/mL) per 4 settimane	Riduzione dose CSI: omalizumab, 100%; placebo, 66,7%, P = ,001 Pazienti senza terapia con CSI: omalizumab, 55%; placebo, 39%; P = ,004 Tasso di esacerbazioni: omalizumab, 18,2%; placebo, 38,5%; P < ,001
Lanier et al. ⁸	Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo)	52 settimane	6-12 anni Numero totale: 627 Dosaggio: 75-375 mg secondo tabella ogni 2-4 settimane	Tasso di esacerbazioni (omalizumab vs placebo): -43% Tasso di esacerbazioni gravi (omalizumab vs placebo): -50%
Busse et al. ⁹	Randomizzato, in doppio cieco, vs placebo (studio registrativo)	60 settimane	6-20 anni Numero totale: 419 Dosaggio: 75-375 mg ogni 4 settimane	Numero di giorni senza sintomi asmatici (omalizumab vs placebo): -24,5% [1,48 (0,10) vs 1,96 (0,10); P < ,001] Dose CSI (mg/d): omalizumab, 663 (23,3); placebo, 771 (23,5) (95% CI, 2172 to 245); P < ,001 Esacerbazioni stagionali dopo l'inizio della terapia (analisi post hoc): Placebo: autunno 9,0%, primavera 8,1%, vs estate 4,6%; omalizumab: autunno 4,3%, primavera 4,2%, vs estate 3,3% (P < ,001)
Deschildre et al. ¹⁵	Osservazionale (<i>real-life</i>)	52 settimane	6-18 anni Numero totale: 104 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane	Dopo 52 settimane di terapia: Controllo dell'asma: buono 67% vs 0% Numero di esacerbazioni: -72% FEV1 (pred): +4,9% Dose media di CSI (mg/d): -30%
Deschildre et al. ¹⁶	Osservazionale (<i>real-life</i>)	104 settimane	6-18 anni Numero totale: 104 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane	Dopo 104 settimane di terapia (vs 52): Controllo dell'asma: buono 80% vs 67% Numero di esacerbazioni: -83%
Licari et al. ¹⁷	Osservazionale (<i>real-life</i>)	52 settimane	6-26 anni Numero totale: 47 Dosaggio: 75-375 mg ogni 2-4 settimane	Tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia: 0,8 vs 7,2 (P < 0,001) Riduzione delle ospedalizzazioni: -96%

CSI: corticosteroidi inalatori.

di assenza lavorativa, ecc.)^{10 11}. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente riferite negli studi registrativi pediatrici per l'asma sono cefalea e reazioni nel sito di iniezione, tra cui edema, arrossamento, dolore e prurito (osservati da 1 a 10 soggetti su 100) nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni, mentre si possono osservare cefalea e febbre (in più di 1 soggetto su 10) nei pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni; il rischio di reazione anafilattica si attesta allo 0,14%,

valore sovrapponibile a quello di farmaci attualmente in commercio per l'età pediatrica come i FANS e le penicilline¹². Anche per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, l'analisi degli ultimi 10 anni di studi clinici non ha dimostrato un'aumentata incidenza di neoplasie nei soggetti trattati con il farmaco rispetto a quelli trattati con il placebo^{13 14}.

I risultati degli studi randomizzati e controllati vs placebo sono stati ampiamente confermati anche dall'esperienza clinica in *real life* presente nella letteratura

internazionale¹⁵⁻¹⁷ (Tab. II), in particolare da quelli del gruppo francese di Deschildre che, dopo un periodo di osservazione clinica esteso a 2 anni, ha confermato i risultati di efficacia nella popolazione pediatrica francese (-83% delle riacutizzazioni asmatiche come endpoint primario)^{15 16}. Anche per la realtà italiana, i risultati del primo studio policentrico sull'asma grave in età pediatrica hanno dimostrato come l'uso di omalizumab come terapia aggiuntiva a partire dai 6 anni si sia dimostrato efficace nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche (-96% dopo 12 mesi di terapia) con un ottimo profilo di sicurezza¹⁷. Grande interesse in ambito pediatrico ha suscitato la riduzione del numero di riacutizzazioni stagionali (in particolare nel periodo autunnale), prevalentemente scatenate dalle infezioni da parte di virus respiratori¹⁸: il farmaco, attraverso la riduzione delle IgE libere circolanti, avrebbe la capacità di ripristinare le difese antivirali innate e in particolare la produzione di IFN- α da parte delle cellule dendritiche plasmocitoidi¹⁹.

Nonostante la vasta esperienza nell'utilizzo di questo farmaco, rimangono ancora non definiti alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per il quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura. Gli studi clinici registrativi sono concordi nel ritenere che un periodo di 16 settimane possa rappresentare un tempo minimo adeguato perché il trattamento dimostri la sua efficacia. Rimane comunque da definire per quanto tempo proseguire il trattamento, anche nei soggetti che hanno ottenuto una buona risposta clinica, per mantenere effetti duraturi nel tempo. Ottimizzare la strategia terapeutica con omalizumab, ma anche con altri farmaci biologici attualmente disponibili per l'asma grave, consentirebbe di ridurre la spesa farmaceutica e l'impegno assistenziale per la gestione dei pazienti con asma grave e rappresenta ad oggi un obiettivo della ricerca attuale e sicuramente futura.

A questo proposito, è stata recentemente proposta una strategia alternativa alla terapia continuativa, ovvero la somministrazione di omalizumab per 4-6 settimane prima della stagione autunnale che coincide con il ritorno a scuola dei bambini asmatici²⁰. A sostegno di tale proposta non vi sono però studi che ne dimostrino gli effetti sul controllo dell'asma, sulla qualità della vita e sugli eventi avversi. Ad oggi, non esistono inoltre indicazioni relative al follow-up dei pazienti che interrompono il trattamento. Gli unici due studi presenti in

letteratura, eseguiti in pazienti in età pediatrica, suggeriscono un'efficacia clinica "long lasting" della terapia con anti-IgE, anche dopo la sua sospensione, ma si tratta per lo più di studi aneddotici^{21 22}. Le strategie di ottimizzazione del trattamento non possono prescindere comunque dall'identificazione e dalla validazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici "responders" alla terapia con omalizumab sarebbero quelli con eosinofili sierici > 260/mcl e con livelli di ossido nitrico esalato (FeNO) > 20 ppb²³.

Nonostante siano disponibili evidenze in pazienti adulti affetti da asma grave, non è ancora stata dimostrata in età pediatrica una eventuale azione di interferenza e, in ultima analisi di prevenzione, da parte di omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale. Infine, è attualmente in fase di arruolamento uno studio di Fase II (PARK: Preventing Asthma in High Risk Kids, NCT02570984), randomizzato in doppio cieco verso placebo, per testare a lungo termine l'efficacia di omalizumab in bambini di età compresa tra 2 e 3 anni ad alto rischio per asma e in particolare, la sua eventuale capacità di prevenire l'insorgenza di asma.

Anti IL-5

L'IL-5 è una citochina che svolge un ruolo chiave nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, ne stimola la sopravvivenza, la proliferazione e l'attivazione a livello dei tessuti periferici. L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è mediata dalla degranulazione di questi particolari tipi di granulociti, con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla patogenesi dell'asma, ovvero al danno epiteliale, al rimodellamento, all'ipersecrezione mucosa e all'iperreattività delle vie aeree²⁴. Inoltre, è stato ormai dimostrato come, nei pazienti con asma grave, il grado d'infiltrazione eosinofila bronchiale sia correlato con la gravità della malattia stessa ed è stata descritta anche una relazione diretta tra la conta eosinofila nel sangue periferico e le esacerbazioni cliniche dell'asma²⁵⁻²⁷.

Il reclutamento midollare e l'attivazione degli eosinofili hanno luogo attraverso il legame tra IL-5 e il suo complesso recettoriale (IL-5R), a livello della superficie

cellulare dei granulociti eosinofili. Per questo motivo, IL-5R rappresenta un bersaglio terapeutico importantissimo nell'asma eosinofilo. Ad oggi, gli unici tre farmaci biologici approvati che hanno come target l'IL-5 sono mepolizumab, reslizumab e benralizumab. I primi due, mepolizumab e reslizumab, sono anticorpi monoclonali anti IL-5 completamente umanizzati che si legano selettivamente all'interleuchina 5 circolante, impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α); benralizumab, invece, è un anticorpo ricombinante diretto proprio contro la subunità recettoriale IL-5R α ¹⁹.

Nelle attuali linee guida, i nuovi farmaci anti IL-5 sono indicati come possibile trattamento aggiuntivo in tutti quei pazienti con asma grave non controllato caratterizzato da infiammazione eosinofila.

Mepolizumab è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel Novembre 2015 come terapia di mantenimento in pazienti affetti da asma eosinofilo grave di età pari o superiore a 12 anni ²⁸. Attualmente in Italia, mepolizumab trova indicazione a partire dai 18 anni di età. Il programma di sviluppo clinico di fase II/III di mepolizumab ha coinvolto nove studi e oltre 1.300 pazienti a partire da questa fascia d'età. Tre di questi studi clinici – DREAM, MENSA e SIRIUS – hanno definito chiaramente il profilo di efficacia e sicurezza di mepolizumab, consentendone l'utilizzo per la popolazione adulta e per gli adolescenti a un dosaggio raccomandato di 100 mg una volta ogni 4 settimane per via sottocutanea ^{28 29}. Nei pazienti trattati con mepolizumab, si è osservata sia un'importante riduzione nell'uso e nella posologia dei corticosteroidi sistemici che una riduzione nel numero delle esacerbazioni asmatiche, oltre a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, effetti che sembrano persistere nel tempo ^{30 31}.

Circa un anno dopo mepolizumab, nella primavera del 2016, FDA ed *European Medicine Agency* (EMA) hanno ufficialmente approvato la possibilità di impiego, in soggetti d'età pari o superiore ai 18 anni, anche di **reslizumab**, il secondo anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro IL-5. Similmente a mepolizumab, anche reslizumab è stato proposto come terapia aggiuntiva per tutti quei pazienti con asma eosinofilo non controllato, alla dose di 3 mg/kg per via endovenosa da ripetersi ogni 4 settimane, sebbene una preparazione sottocutanea a dose fissa sia in fase di sviluppo ³². I principali due studi multicen-

trici di fase III che hanno portato all'approvazione di reslizumab, condotti in doppio cieco, simultaneamente, per un periodo di 52 settimane, hanno arruolato pazienti d'età compresa tra i 12 e i 75 anni d'età, con asma scarsamente controllata e con una conta degli eosinofili superiore alle 400 cellule/ μ L. Nel gruppo di soggetti trattati (reslizumab 3 mg/kg e.v. per 4 settimane vs placebo) è stata osservata non solo una significativa riduzione del numero di esacerbazioni asmatiche, ma anche un significativo miglioramento della funzionalità respiratoria, in particolare del FEV₁ ³³. Anche in questo caso, però, nonostante fosse possibile arruolare soggetti d'età pari o superiore ai 12 anni, nessun paziente in età pediatrica è stato arruolato.

Benralizumab, approvato nel 2017 da FDA ed EMA, è il più recente anticorpo monoclonale anti IL-5 autorizzato per l'utilizzo umano ed esplica la sua azione terapeutica legandosi selettivamente alla subunità alfa del recettore cellulare per IL-5 (IL-5R α). Come per mepolizumab e reslizumab, anche benralizumab è indicato per il trattamento di pazienti con asma eosinofilo grave, di età pari o superiore ai 12 anni, alla dose di 30 mg s.c. ogni 4 settimane (per le prime 3 dosi), poi di 30 mg s.c. ogni 8 settimane ³⁴.

Il profilo di efficacia e sicurezza di benralizumab è stato documentato negli adulti e negli adolescenti attraverso tre grandi studi multicentrici di fase III che hanno coinvolto – nel loro insieme – più di 2730 pazienti appartenenti a 26 Paesi differenti. Di questi studi, i primi due – SIROCCO e CALIMA – hanno dimostrato una significativa riduzione del numero delle esacerbazioni asmatiche, nonché della gravità della sintomatologia, rispetto al placebo, in pazienti affetti da asma allergico grave non controllato, con conta eosinofila superiore a 300 cellule/ μ L ^{35 36}. Il terzo studio – ZONDA – un *trial* randomizzato, in doppio cieco, della durata di 28 settimane, ha invece evidenziato come l'utilizzo di benralizumab abbia drasticamente ridotto l'utilizzo di corticosteroidi sistemici, rispetto al placebo, nei pazienti affetti da asma grave non controllato ³⁷, oltre ad aver ridotto il numero di esacerbazioni e di ricoveri ospedalieri per asma nelle 12 settimane successive alla terapia ³⁸.

Una revisione Cochrane, recentemente pubblicata, ha analizzato gli effetti delle terapie anti-IL-5 sulle esacerbazioni asmatiche, sulla qualità della vita in termini di sopravvivenza (HRQoL) e sulla funzionalità respiratoria. Tale studio ha dimostrato come tutti e tre gli

anticorpi anti-IL5, mepolizumab, reslizumab e benralizumab, siano in grado di ridurre significativamente le esacerbazioni asmatiche, di migliorare i punteggi del HRQoL e di indurre un modesto aumento del FEV₁ basale in tutti i pazienti trattati, affetti da asma eosinofilo grave³⁹.

Da tutti gli studi riportati, è oltretutto emerso chiaramente come l'efficacia del trattamento con anticorpi monoclonali anti IL-5 sia associata alla quota di eosinofili circolanti pre-trattamento: un elevato numero di eosinofili nel sangue periferico si associa in genere a risposte terapeutiche migliori⁴⁰.

Per quanto riguarda la possibile insorgenza di eventi avversi, i tre farmaci biologici anti-IL-5 sono complessivamente ben tollerati⁴¹. Si ricordi che, per definizione, tutte le terapie biologiche sono potenzialmente causa di anafilassi e i pazienti devono essere sempre informati di questo rischio. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito di iniezione (dolore, arrossamento, edema, prurito o sensazione di bruciore), mal di testa, mal di schiena, astenia, infezioni del tratto respiratorio superiore e rinofaringite. Inoltre, in alcuni soggetti che hanno ricevuto un trattamento con mepolizumab sono state descritte riattivazioni di infezioni erpetiche come l'*herpes zoster*⁴¹.

Anti IL-4 e IL-13

Per quanto riguarda i nuovi orizzonti della terapia con biologici anti IL-4 e IL-13, l'unico farmaco che ha raggiunto, ad oggi, evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza è **dupilumab**.

Dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per IL-4 (anti-IL-4R α), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, sia la trasduzione del segnale mediato da IL-4 sia quello mediato da IL-13. Dal 2017 è stato approvato in America e in Europa per il trattamento di pazienti adulti con dermatite atopica moderato-grave e in pazienti adulti e adolescenti, affetti da asma moderato-grave come terapia di mantenimento aggiuntiva alla restante terapia.

Gli studi clinici di fase III che hanno consentito l'approvazione di dupilumab nei pazienti asmatici con scarso controllo della sintomatologia, sono stati essenzialmente due: QUEST e VENTURE^{42 43}. Lo studio QUEST ha

arruolato 1902 pazienti, il 6% dei quali di età compresa tra 12 e 18 anni, e al termine del periodo di trattamento, durato 52 settimane, il 48% dei pazienti trattati con dupilumab 200 mg e il 46% dei quelli trattati con dupilumab 300 mg hanno riportato, rispetto al placebo, una significativa riduzione del numero annuo di esacerbazioni asmatiche gravi. Nei due gruppi trattati è stato osservato un miglioramento del FEV₁ alle prove di funzionalità respiratoria, in maniera significativamente correlata al livello di eosinofili nel sangue periferico all'inizio della terapia⁴². Lo studio VENTURE, invece, ha coinvolto 210 pazienti di età pari o superiore ai 12 anni, affetti da asma grave e in terapia con corticosteroidi per via sistemica, indipendentemente dai livelli di eosinofili nel sangue periferico. Questi sono stati randomizzati a ricevere dupilumab con una dose iniziale di 600 mg seguita da una dose di 300 mg a settimane alterne, oppure placebo, per un periodo complessivo di 24 settimane⁴³. Nel gruppo trattato con dupilumab si è assistito a un calo di oltre il 70% della dose di steroide sistemico abitualmente richiesto, rispetto al 41,9% dei pazienti trattati con placebo. Al termine del trial clinico, nonostante l'importante riduzione delle dosi di corticosteroidi somministrate ai pazienti arruolati, i pazienti trattati con dupilumab presentavano un numero di esacerbazioni più basso del 59% rispetto alla popolazione complessiva. Inoltre, in chi presentava all'inizio del trattamento una conta eosinofila ≥ 300 cellule/ μ L, il numero delle esacerbazioni scendeva del 71%. Anche la funzionalità respiratoria, in particolare il FEV₁, era significativamente migliorata in quest'ultimo gruppo⁴³.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza di dupilumab, gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni al sito d'iniezione, infezioni del tratto respiratorio superiore e mal di testa^{42 43}. Inoltre, dopo l'inizio del trattamento, è stata osservata nel 4,1-14% dei pazienti trattati, una conta degli eosinofili transitoriamente elevata. A tale riguardo è stato ipotizzato che dupilumab, inibendo la produzione di fattori chemiotattici per gli eosinofili, tra cui l'eotassina, mediata da IL-4 e IL-13, vada a bloccare la migrazione di questi a livello dei tessuti periferici senza intaccare la produzione midollare, con conseguente aumento transitorio della conta degli eosinofili circolanti^{42 43}. Non va dimenticato inoltre che dupilumab ha mostrato un'efficacia clinica significativa anche nei pazienti con altre comorbilità, tra cui la rinosinusite cronica con

poliposi nasale, la dermatite atopica e infine l'esofagite eosinofila, suggerendo l'esistenza di un *pathway* patogenetico comune tra l'asma e queste particolari patologie, ad alta presenza di eosinofili^{44 45}.

I nuovi biologici: evidenze nella popolazione pediatrica

L'effettiva mancanza di estesi trial clinici che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei nuovi farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave nella popolazione pediatrica rappresenta, ad oggi, un problema di cruciale importanza. Da quanto analizzato finora, infatti, si evince non solo che i dati derivanti dagli studi clinici siano spesso disponibili solo per la popolazione adulta, ma anche che – nei casi in cui i criteri d'eleggibilità comprendano soggetti d'età compresa tra i 12 e i 18 anni – l'effettivo arruolamento di pazienti adolescenti risulti molto scarso, se non addirittura assente.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, in particolar modo quella degli adolescenti, gli anticorpi monoclonali anti-IL5 sono senza dubbio i farmaci biologici con la mole più robusta di evidenze scientifiche a disposizione, e ulteriori studi sono attualmente in corso. Ma ad oggi, 28 e 39 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati arruolati rispettivamente in studi di fase III per mepolizumab e reslizumab. Ulteriori trials indirizzati alla popolazione pediatrica sono tuttora in ulteriore fase di sviluppo, compreso un recentissimo studio che coinvolge bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che vivono in aree urbane, con lo scopo di valutare le esacerbazioni asmatiche in soggetti trattati con mepolizumab rispetto al placebo come terapia aggiuntiva (NCT03292588). Per tale motivo, l'EMA ha recentemente esteso l'indicazione all'utilizzo di mepolizumab anche ai pazienti pediatrici di età pari o superiore ai 6 anni. Come riportato nella comunicazione dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), l'approvazione all'impiego di mepolizumab nei bambini si fonda sull'estrapolazione parziale di dati clinici raccolti nella popolazione adulta e negli adolescenti, così come concordato con EMA. In base a questo tipo di approccio, infatti, i dati di efficacia clinica e i profili di sicurezza di mepolizumab raccolti negli studi di Fase III, e destinati a

soggetti con asma grave d'età pari o superiore ai 12 anni, sono stati estrapolati e adattati alla popolazione pediatrica; tutto il processo è stato ovviamente supportato dai dati raccolti negli adolescenti, nonché da un ulteriore studio di farmacocinetica e farmacodinamica svolto in bambini affetti da asma eosinofilo grave d'età compresa tra i 6 e gli 11 anni^{28 29}. Questo lavoro ha permesso di individuare uno specifico profilo terapeutico per i bambini in questa fascia di età, definendo la dose di mepolizumab (40 mg s.c. ogni 4 settimane), per il trattamento dell'asma grave non controllato nei soggetti di età pediatrica^{28 29}.

Meno certezze per quanto riguarda l'estensione all'utilizzo in età pediatrica degli altri farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave ad oggi in commercio: benralizumab (anti IL-5R α) e dupilumab (anti IL-4 e IL-13). Per la conferma dei risultati d'efficacia e di sicurezza negli adolescenti, oltre che per un'eventuale estrapolazione all'età pediatrica di tali dati, sono necessari infatti ulteriori studi e approfondimenti. Attualmente risulta in corso un solo trial sperimentale con dupilumab in bambini di età compresa tra 6 e 12 anni affetti da asma persistente e non controllato (NCT02948959).

Prospettive future

La ricerca sui farmaci biologici per il trattamento dell'asma grave è in rapida espansione, con la sperimentazione di nuove molecole, in particolare quelle rivolte verso i mediatori dell'infiammazione non-Th₂, che è ancora poco conosciuta. Tra i farmaci biologici disponibili per l'età pediatrica, ad oggi omalizumab è il farmaco di scelta per la terapia aggiuntiva dell'asma grave, con significative evidenze di efficacia e sicurezza e con il quale si dispone di una maggiore esperienza clinica. Le nuove molecole, come mepolizumab, reslizumab e dupilumab, sono attualmente in fase di sperimentazione clinica per l'età pediatrica, sulla base dei risultati positivi ottenuti negli studi sulla popolazione adulta. Per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici in campo allergologico pediatrico e per ridurre i costi, che rimangono comunque molto elevati, sarà necessario:

- i. identificare e validare eventuali biomarcatori, che siano in grado di individuare pazienti con partico-

- lari caratteristiche di gravità e pertanto predittivi di risposta terapeutica;
- ii. definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento;
- iii. eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola, al fine di renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali;

- iv. eseguire studi di comparazione diretta tra i vari biologici disponibili.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- 1 Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. Current state and future of biologic therapies in the treatment of asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:119-31.
- 2 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
- 3 Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1152-61.
- 4 Licari A, Castagnoli R, Panfili E, et al. An update on Anti-IgE therapy in pediatric respiratory diseases. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:22-9.
- 5 Licari A, Marseglia G, Castagnoli R, et al. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Discov* 2015;10:1033-42.
- 6 Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:475-84.
- 7 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108(2):E36.
- 8 Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
- 9 Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
- 10 Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
- 11 Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1431-44.
- 12 Incorvaia C, Mauro M, Russello M, et al. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:197-207.
- 13 Corren J, Kavati A, Ortiz B, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:250-63.
- 14 Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-67.e4.
- 15 Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33.
- 16 Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2015;46:856-9.
- 17 Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience. *Curr Respir Med Rev* 2017;13:36-42.
- 18 Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985-92.
- 19 Gill MA, Liu AH, Calatroni A, et al. Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1735-43.e9.
- 20 Pike KC, Akhbari M, Kneale D, et al. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD012393.
- 21 Molimard M, Mala L, Bourdeix I, et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571-6.
- 22 Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:267-71.
- 23 Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55.
- 24 Mattedi A, Vultaggio A, Maggi E, et al. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res* 2018;19:113.
- 25 Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
- 26 Garcia G, Taillé C, Laveneziana P, et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013;22:251-7.
- 27 Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849-58.
- 28 NUCALA® (mepolizumab) prescribing information. Available from: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI.PIL.PDF

- ²⁹ NUCALA® (mepolizumab) EMA approval. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_GB/products/nucala/PDF/nucala-pi.pdf
- ³⁰ Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016;38:2058-2070.e1.
- ³¹ Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
- ³² CINQAIR® (reslizumab) prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf
- ³³ Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
- ³⁴ FASENRA® (benralizumab) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761070s000lbl.pdf
- ³⁵ Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
- ³⁶ FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
- ³⁷ Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
- ³⁸ Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33:14-20.
- ³⁹ Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
- ⁴⁰ Trivedi A, Pavord ID, Castro M. Bronchial thermoplasty and biological therapy as targeted treatments for severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med* 2016;4:585-92.
- ⁴¹ Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:909-16.
- ⁴² Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
- ⁴³ Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
- ⁴⁴ Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
- ⁴⁵ Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469-79.



Lipid transfer protein

a cura della Commissione
Allergie Alimentari della
SIAIP

Barbara Cuomo¹
Annamaria Bianchi²
Francesca Atzeri³
Giulia Brindisi⁴
Francesca Ferrara⁵
Giusy Romano⁶
Elvira Verduci⁷
Mauro Calvani⁸ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; ² UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; ³ UOC Pediatria Neonatologia ASST Rhodense P.O. Garbagnate Milanese; ⁴ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; ⁵ Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; ⁶ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro; ⁷ Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; ⁸ UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

Parole chiave: lipid transfer protein, panallergeni, pesca, shock anafilattico

Corrispondenza

Barbara Cuomo
UOC Pediatria, Ospedale Belcolle,
Viterbo
E-mail: cuomoba@gmail.com

Abstract

Le proteine non specifiche di trasporto dei lipidi (nsLTPs) sono proteine filogeneticamente molto antiche e altamente conservate espresse in tutto il regno vegetale con funzione di difesa. Sono resistenti alla digestione e alla cottura e stabili ai cambiamenti del pH e possono determinare reazioni allergiche di gravità variabile fino allo shock anafilattico. Notoriamente le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti e adolescenti, ma la sensibilizzazione si instaura precocemente e prevale in età infantile. Nei soggetti allergici le reazioni sono frequenti per assunzione di frutta della famiglia delle Rosaceae come pesca o mela e per assunzione di frutta con guscio. Di solito si osservano reazioni a più di un alimento a causa della cross-reattività tra le diverse nsLTP. La diagnosi si basa sulla storia clinica e sull'identificazione delle IgE specifiche e nei casi dubbi sulla risposta al Test di Provocazione Orale (TPO). La terapia prevede l'eliminazione dalla dieta degli alimenti che sono causa di reazioni avverse mentre è possibile proseguire l'assunzione di quelli tollerati nonostante la sensibilizzazione.

Introduzione

Le proteine non specifiche di trasporto dei lipidi (nsLTPs) sono un esempio di panallergene e appartengono alla famiglia delle proteine PR-14. I panallergeni sono proteine filogeneticamente molto antiche che, conservandosi nel tempo, sono presenti anche in famiglie tassonomicamente non correlate¹. Alcuni panallergeni di origine alimentare si comportano come molecole forti, agiscono da sensibilizzanti (*sensitizer*) e sono causa di possibili reazioni gravi fino all'anafilassi. Altri, invece, sono meno pericolosi e provocano reazioni cliniche più lievi, dovute alla condivisione di una sequenza aminoacidica con un altro allergene, si comportano cioè come allergeni incompleti (*eliciter*).

Le nsLTPs sono piccole molecole di 7-9 kDa di peso molecolare (90-95 residui aminoacidici) con 8 residui di cisteina dotate di catene laterali con gruppi -SH. L'ossidazione di questi gruppi porta alla formazione di 4 legami covalenti, molto forti, detti ponte disolfuro o legami S-S². La presenza dei legami disolfuro è cruciale e conferisce alla proteina un'elevata stabilità al calore, ai cambiamenti di pH e alla proteolisi gastrointestinale³. Sono queste le caratteristiche che conferiscono alle nsLTPs le capacità di poter agire fin anche come allergene sensibilizzante primario (*sensitizer*).

Le nsLTPs sono espresse in tutto il regno vegetale e svolgono funzione di difesa⁴. Le parti di una pianta esposte all'atmosfera sono ricoperte da strati di materiale lipidico che riduce la perdita dell'acqua e si oppone all'ingresso di funghi e batteri patogeni. Le nsLTPs contribuiscono alla formazione di questo rivestimento lipidico di difesa e hanno il compito di trasportare verso lo strato esterno i monomeri di cutina e suberina, principali costituenti della barriera. Ciò spiega perché le nsLTPs sono maggiormente presenti negli strati periferici dei vegetali⁵ e subito al di sotto della buccia di alcuni tipi di frutta. La concentrazione delle nsLTPs è variabile e dipende dalla maturità nonché dalle modalità di conservazione e dalla varietà del frutto⁶⁻⁸.

In base al peso molecolare sono state ad oggi descritte due sottofamiglie denominate nsLTP1 (9 kDa) e nsLTP2 (7 kDa)⁹⁻¹⁰. Le nsLTPs in grado di evocare una

risposta IgE specifica appartengono, nella stragrande maggioranza dei casi, alla sottofamiglia nsLTP1 (www.allergen.org). Alcuni esempi di nsLTP sono l'allergene principale della pesca Pru p3, della mela Mal d2, dell'arachide Ara h9, della noce Jug r3, della nocciola Cor a8 e del sedano Api g2.

Allergia alle LTP

Allergeni appartenenti alla famiglia delle nsLTPs sono stati identificati nella frutta, compresa quella con guscio, nei vegetali, nei cereali, ma anche nei pollini e nel lattice (Tab. I).

Non tutte le fonti allergeniche si rendono responsabili di reazioni allergiche: queste sono scatenate in particolare dall'assunzione di frutta appartenente alla famiglia delle Rosaceae soprattutto dall'assunzione di pesca o mela, più raramente di prugna, albicocca, ciliegia, uva, pera. Sono frequenti anche le reazioni osservate per assunzione di frutta con guscio come nocciole, noci, arachidi ^{11 12}.

Nei soggetti allergici alle nsLTPs gli alimenti responsabili e la gravità delle reazioni allergiche variano in relazione alle aree geografiche.

In Olanda e in Austria l'allergia alle nsLTPs è meno frequente e l'allergia alla frutta (ad es. a mela o pesca) si manifesta prevalentemente con reazioni di lieve entità, essendo più spesso la conseguenza di una cross-sensibilizzazione con il polline della Betulla ¹³. Quando invece è dovuta alle nsLTP può esser causa di reazioni allergiche alimentari severe ^{14 15}.

In Spagna e in Italia i soggetti allergici alle nsLTPs sono più numerosi e l'allergia si manifesta prevalentemente con reazioni cliniche anche severe che insorgono precocemente in seguito alla assunzione soprattutto di pesca, mela o altra frutta della famiglia delle Rosaceae ^{13 16 17}. In Spagna e in Italia la Pru p3 della pesca si comporta come sensibilizzante primario e giocherebbe il ruolo di precursore nella sensibilizzazione alle altre nsLTPs; questo spiega perché la maggior parte dei pazienti allergici alle nsLTPs siano comunque sensibilizzati alla LTP della pesca ¹⁸.

Il perché di queste differenze tra una zona e l'altra non è chiaro ma è stato ipotizzato che la maggiore esposizione ai pollini della Betulla, così come accade nel nord e nel centro Europa, possa agire come fattore protettivo: ostacolerebbe la sensibilizzazione alle

Tabella I. Fonti vegetali che contengono proteine della famiglia delle nsLTP.

Allergeni da frutta e vegetali	Kiwi	Act d 10
	Cipolla	All c 3
	Aglione	All s 2
	Scalognone	All a 3
	Sedano	Api g 2
	Arachide	Ara h 9
	Asparago	Asp o 1
	Broccolo	Bra o 3
	Rapa rossa	Bra r 3
	Marijuana	Can s 3
	Castagna	Cas s 8
	Clementine	Cit cl 3
	Limone	Cit l 3
	Mandarino	Cit r 3
	Arancio	Cit s 3
	Nocciola	Cor a 8
	Zafferano	Cro s 3
	Melone	Cuc m LTP
	Carota	Dau c 3
	Fragola	Fra a 3
	Girasole	Hel a 3
	Orzo	Hor v 14
	Noce	Jug r 3
	Lattuga	Lac cs 1
	Lenticchie	Len c 3
	Pomodoro	Lyc e 3
	Mela	Mal d 3
Gelso	Mor n 3	
Banana	Mus a 3	
Riso	Ory s 14	
Prezzemolo	Pet c 3	
Fagiolo	Pha v 3	
Albicocca	Pru ar 3	
Ciliegia	Pru av 3	
Prugna	Pru d 3	
Mandorla	Pru du 3	
Pesca	Pru p 3	
Melograno	Pun g 3	
Pera	Pyr c 3	
Rosa	Ros r 3	
Lampone	Rub i 3	
Sesamo	Sesi LTP	
Pomodoro	Sola l3	
Senape bianca	Sin a 3	
Grano	Tri a 14	
Farro	Tri s 14	
Grano duro	Tri td 14	
Mirtillo	Vac m 3	
Uva	Vit v 1	
Mais	Zea m 14	
Allergeni da pollini	Ambrosia	Amb a 6
	Artemisia	Art v 3
	Oliivo	Ole e 7
	Platano	Pla a 3
	Parietaria	Par j 1
Altre fonti vegetali	Lattice	Hev b 12

LTP, stimolando il sistema immunitario dei pazienti a sviluppare sensibilizzazioni primarie verso le PR10 e le profiline^{19 20}. Diversamente, nel nord della Cina, dove l'esposizione al polline di *Artemisia* è elevata, la maggior parte dei pazienti con allergia alle nsLTPs sono sensibilizzati alla LTP della pesca (Pru p3) ma hanno spesso IgE specifiche elevate anche per la LTP del polline (Art v3)²¹. È stato ipotizzato che in queste zone l'allergia alla pesca sia secondaria alla sensibilizzazione all'artemisia e che sia la LTP del polline ad agire come sensibilizzante primario.

Notoriamente le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti e adolescenti, ma in realtà la sensibilizzazione verso la Prup3 è precoce e prevale in età infantile²². I livelli sierici di Pru p3 aumentano progressivamente dall'infanzia fino al giovane adulto (picco tra 21 e 39 anni) per poi tornare a diminuire successivamente con l'età, fino a raggiungere livelli minimi dopo i 60 anni²². In soggetti pediatrici asintomatici è verosimile supporre che la sensibilizzazione alla Pru p3 possa rappresentare una prima fase dello sviluppo dell'allergia e che questa fase, pur essendo di durata variabile, è in ogni caso destinata a evolvere verso l'allergia alla pesca. Nell'area mediterranea la comparsa di IgE specifiche per la pesca rappresenta più spesso la prima sensibilizzazione, questa può rimanere isolata oppure a essa si possono aggiungere sensibilizzazioni verso un'ampia schiera di nsLTPs di altra frutta e vegetali diversi. Oltre a questi pazienti ne esistono anche altri meno numerosi, che diventano allergici alle nsLTPs ma che non hanno IgE specifiche per la Pru p3¹⁸.

In altre parole i profili di sensibilizzazione sono estremamente eterogenei²³; la comparsa aggiuntiva di IgE specifiche per le diverse nsLTPs appare progressiva²² ma non scontata e non esistono dati sufficienti per poter stabilire quale paziente resterà monosensibilizzato e quale invece diventerà polisensibilizzato. Qualche osservazione inizia a emergere dalla letteratura: è noto per esempio che la sensibilizzazione alle nsLTPs dei pollini dell'*Artemisia vulgaris* (Art v3) e del Platano (Pla a3) predispone alla comparsa di allergia alimentare^{24 25} e la co-sensibilizzazione per Art v 3 e Pru p3 si accompagna a reazioni verso un maggior numero di alimenti rispetto ai pazienti allergici alla pesca ma senza sensibilizzazione al polline; probabilmente ciò avviene perché Art v 3 ha la capacità di comportarsi come *sensitizer*^{5 21}. Al contrario avere le IgE specifiche verso le nsLTPs di altri tipi di pollini come quelli

dell'olivo (*Olea europea*), dell'ambrosia (*Ambrosia artemisifolia*) e della parietaria non implica la comparsa di reazioni avverse ad alimenti²⁶ né tra loro.

Esiste la possibilità di cross-reattività²⁷ a causa della somiglianza strutturale tra le diverse nsLTP (Fig. 1) e il fenomeno avviene per alimenti anche molto distanti tra loro dal punto di vista tassonomico. L'omologia strutturale è riscontrabile soprattutto tra le nsLTPs della famiglia delle Rosaceae, per esempio tra la Pru p3 e la Pru av3 (ciliegia) e la Mal d3 (mela) è pari rispettivamente all'88% e 80%. Molto più bassa quella della Pru p3 con Jug r3 (61%), Cor a8 (59%), Ara h9 (53%), Tri a4 (45%) e si riduce ancor più se si considerano le LTP dei pollini: Art v3 (46%), Par j1 (29%), Ole e7 (19%)²⁴. Secondo alcuni autori la cross reattività tra le nsLTP è improbabile se il tasso di omologia è inferiore al 70%²⁸; la risposta clinica di molti pazienti rivela però che la valutazione del rischio è più complessa, per esempio gli allergici alla pesca cross-reagiscono più frequentemente con la noce piuttosto che con la pera nonostante l'omologia di sequenza tra la LTP di quest'ultima e la Pru p3 sia decisamente più elevata (80%)²⁸. Le linee guida della WHO, riguardo al fenomeno della cross-reattività, ci dicono che una data proteina può essere in grado di evocare una reazione clinica se appare simile almeno al 35% di una sequenza di 80 aminoacidi di un allergene, oppure se condivide con questo una sequenza identica di almeno 6-8 aminoacidi²⁹.

Le reazioni crociate pertanto non sempre si esprimono anche sul piano clinico, sono prevalenti tra la frutta della famiglia delle Rosaceae meno frequentemente tra queste e altra frutta e verdura: agrumi, uva, pomodoro, alcuni tipi di verdure (asparagi, lattuga, ecc.), di frutta a guscio (nocciole, noci, arachidi, ecc.), mais, cipolla, carota³⁰.

Clinica

L'espressione clinica della sensibilizzazione alla LTP è quella tipica di un'allergia IgE mediata: compare entro un brevissimo tempo dall'assunzione di un alimento che contiene l'allergene e raggiunge la massima espressione in pochi minuti e non oltre poche ore (di solito 2), con l'eccezione della forma sforzo dipendente, che può manifestarsi fino a 4 ore dopo. Le reazioni possono essere scatenate dall'incontro classico con l'allergene attraverso l'assunzione per via orale e più raramente per inalazione o contatto cutaneo³¹⁻³³.

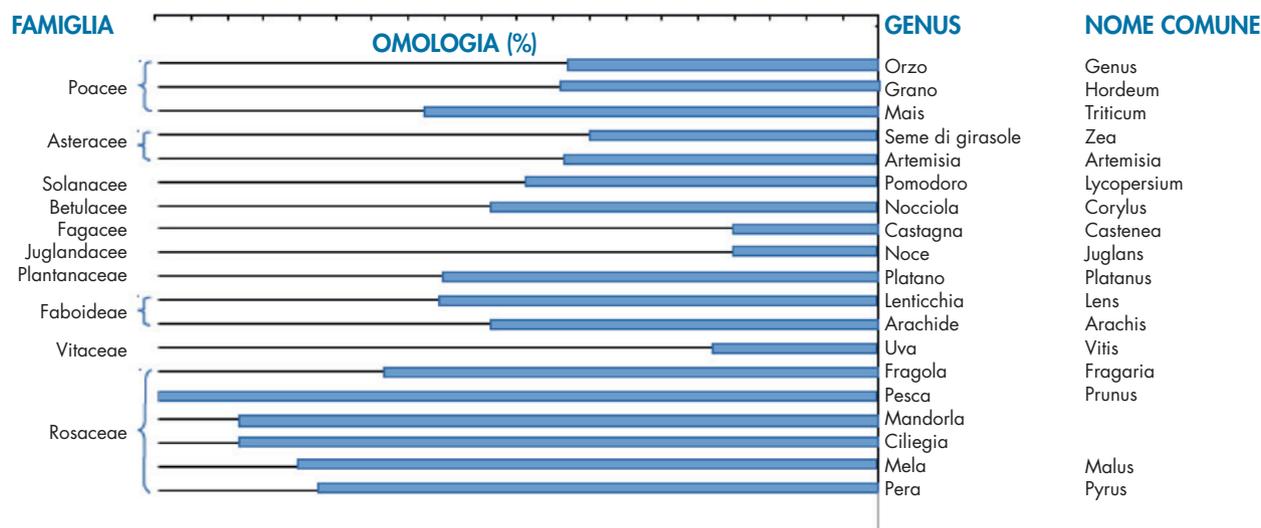


Figura 1. Somiglianza tra le LTP appartenenti a differenti fonti rispetto alla LTP della pesca (da Garcia et al., 2011²⁸ e Matricardi et al., 2016¹⁸, mod.).

La manifestazione e la gravità dei sintomi sono estremamente variabili: accanto a soggetti sensibilizzati ma del tutto asintomatici, altri possono manifestare reazioni esclusivamente locali, come orticaria da contatto o sindrome orale allergica (SOA) e altri ancora sintomi più importanti quali vomito, dolori addominali violenti, orticaria, angioedema, asma e reazioni sistemiche fino allo shock anafilattico.

Sono numerosi anche i pazienti (fino al 41% secondo lo studio spagnolo di Pascal et al.)³⁴ nei quali le reazioni si scatenano solo in presenza di cofattori come FANS, esercizio fisico e alcool, questa condizione è considerata un fattore di rischio per reazioni più gravi (anafilassi)³⁴.

Così come accade per le reazioni allergiche IgE mediate causate da altri allergeni, i sintomi collegati alla LTP possono essere variabilmente associati tra loro e le reazioni mostrare una sintomatologia ingravescente nel corso di uno stesso episodio o per episodi successivi. Nella maggior parte dei casi i sintomi sistemici sono preceduti da SOA; sintomi sistemici isolati sono invece rari³⁵.

Uno studio del 2015 condotto su 568 soggetti ha dimostrato che le reazioni sistemiche gravi sono più probabili in soggetti sensibilizzati a più di 5 nsLTPs³⁶. La contemporanea sensibilizzazione ad altri pan-allergeni (Profiline, PR10) rappresenta invece un fattore protettivo che si associa a una reattività clinica meno grave^{20,37}.

Nonostante l'elevata segnalazione di reazioni sistemiche causate dalle nsLTPs, come detto esiste anche un alto numero di soggetti sensibilizzati che di reazioni non ne hanno affatto, come evidenziato in un recente studio spagnolo in cui il 69% e il 63% dei pazienti pediatrici che tolleravano rispettivamente pesca e noce erano sensibilizzati a Pru p3 e Jug r3³⁸. La sensibilizzazione verso più nsLTPs non implica la reattività allergica verso tutti gli alimenti positivi ai test diagnostici che anzi, il più delle volte, possono essere assunti senza problemi.

Una condizione peculiare delle nsLTPs è il loro possibile coinvolgimento nell'orticaria cronica di alcuni pazienti. Per orticaria cronica si intende la comparsa ripetuta del sintomo per una durata di tempo uguale o superiore a 6 settimane; nel 50% dei pazienti è causata da reazioni di tipo auto-immunitario, mentre per il resto dei casi rimane idiopatica. Non si ritiene che l'allergia alimentare ricopra un ruolo causale nell'orticaria idiopatica, eccezione fatta per la segnalazione di alcuni soggetti con allergia alle nsLTPs che hanno avuto la remissione della sintomatologia con l'avvio di una dieta di eliminazione³⁹.

Merita di essere segnalata, dal momento che è tra le forme cliniche più frequenti osservate in Italia⁴⁰, l'anafilassi da sforzo post prandiale (cosiddetta "FDEIA" *food dependent exercise-induced anaphylaxis*)⁴¹ per reazione alla LTP del frumento (Tri a 14).

La diagnosi dell'allergia alle nsLTPs

Come per altre allergie IgE mediate, il sospetto diagnostico di allergia alle nsLTPs si basa sull'associazione della positività delle IgE specifiche o degli SPT per una LTP e di una storia clinica positiva per una recente reazione allergica dopo assunzione di un alimento (soprattutto frutta o noci) che contenga LTP.

La dimostrazione della sensibilizzazione allergica può essere ottenuta sia con i test cutanei (prick tests) che con il dosaggio delle IgE specifiche su siero (ImmunoCAP, Microarray).

La diagnosi tramite test cutanei è complicata dalla limitata presenza sul mercato di estratti purificati e standardizzati contenenti le nsLTPs. Attualmente in Italia sono disponibili due estratti contenenti LTP, il Pru p3 della pesca e il Mal d3 della mela (Alk-Abellò). La presenza di una sensibilizzazione allergica alle LTP può essere dimostrata mediante la determinazione delle IgE specifiche che è possibile sia con il dosaggio per singola molecola (ImmunoCAP) sia con la ricerca di diverse componenti molecolari utilizzando il Microarray proteomico (ISAC test). Quest'ultimo ricerca un pannello di 112 molecole, provenienti da 51 fonti allergeniche di cui 9 nsLTPs. Oltre alla Pru p3, sono dosabili 3 nsLTPs presenti nella frutta con guscio (Ara h9, Cora a8, Jug r3), una nsLTPs dei cereali (Tri a14) e 4 nsLTPs dei pollini (Art v3, Ole e7, Pla a3, Par j2). Con la tecnica ImmunoCAP è possibile dosare le stesse nsLTPs dell'ISAC con due differenze: è dosabile la nsLTPs della mela (Mal d3) ma non quella del platano (Pla a3). Più di recente è stato introdotto in commercio un altro test multiplex, il FABER, in grado di effettuare contemporaneamente 244 test, 122 per molecole allergeniche e 122 per estratti, il quale ci consente di dosare LTP non dosabili con le altre metodiche quali Act d10 (kiwi), Pun g1 (melograno), Sola l6 (pomodoro), Tri a7k-LTP (grano), Zea m4 (granoturco).

Entrambi i test ISAC e FABER hanno il vantaggio di ricercare simultaneamente la presenza di IgE specifiche verso più allergeni ma, a differenza della determinazione delle IgE per singola molecola (ImmunoCAP), hanno il limite di fornire risultati di tipo semiquantitativo.

I diversi test di determinazione delle IgE specifiche e i prick test non sono sempre concordanti tra loro. In un recente studio spagnolo⁴² sono state comparate le due tecniche di determinazione delle IgE specifiche su siero con i test cutanei. Lo studio ha raccolto retrospettivamente i dati di 242 soggetti di cui 181 con sintomi

di allergia a pollini o con allergia alimentare o con entrambi e di 61 soggetti di controllo non allergici. Il prick test è risultato positivo per LTP (Pru p3 Alk-Abellò) in 41 pazienti: 37 nel gruppo degli allergici e 4 nel gruppo di controllo; in 23 di questi pazienti è stata riscontrata la contemporanea positività anche delle IgE specifiche con metodo ImmunoCAP e con ISAC test, in 7 soggetti sono state identificate le IgE specifiche solo con metodo ImmunoCAP e 2 solo con ISAC. Per 9 dei soggetti con prick positivo per LTP non è stata riscontrata una contemporanea positività delle IgE specifiche ricercate su siero. Al contrario 7 soggetti tra i 201 con prick test negativi hanno invece presentato una positività delle IgE specifiche con entrambe le due tecniche, 7 solo con IgE specifiche dosate con ImmunoCAP e 1 con ISAC test⁴². Risulta chiaro come la negatività e la positività della sola ricerca delle IgE specifiche non può essere sufficiente a porre diagnosi di allergia alle nsLTPs.

D'altra parte, poiché gli alimenti sono costituiti da molecole allergeniche diverse (profiline, Bet V1, Seed storage proteins, ecc.) la dimostrazione della sensibilizzazione a una LTP non è sempre sufficiente ad affermare che il quadro clinico sia legato a essa, occorre anche escludere la sensibilizzazione verso le altre molecole allergeniche presenti nell'alimento sospettato e che pure potrebbero esserne la causa. Ad esempio se si sospettasse una reazione allergica alla mela, si potrebbe diagnosticare una allergia alla LTP riscontrando la positività verso la Mal d3 (LTP della mela) se la reazione fosse stata grave e sistemica⁴³ perché, con la sola eccezione della Mal d2 (*Thaumatococcus* Like Protein)⁴⁴, le altre molecole allergeniche della mela, la Mal d1 (Bet v1 analogo) e la Mal d4 (profilina), sono allergeni "deboli" e in grado di dare sintomi di lieve entità. Al contrario, in presenza di una reazione allergica come la sindrome allergica orale, il sospetto potrà ricadere su tutte le molecole allergeniche della mela.

In alcuni casi anche l'esecuzione dei prick test con gli estratti e con gli alimenti freschi rende possibile l'esecuzione di una *Component Resolved Diagnosis* (CRD) in tempi rapidi e a basso costo⁴⁵. L'esecuzione delle prove allergiche cutanee con alimenti freschi sia crudi che cotti (prick by prick) può rivelarsi utile a orientare il sospetto verso un gruppo di panallergeni piuttosto che un altro²⁷. Per quanto riguarda la mela ad esempio: la positività del PbP solo con la buccia o con la mela cotta e non con la mela sbucciata e cruda orienta verso una sensibilizzazione alla LTP. Sappiamo infatti che le nsLTP sono maggior-

mente presenti sotto la buccia e che la cottura non è in grado di denaturalle ma altera invece le proteine termosensibili come le profiline e le altre PR10. La Bet v1 per esempio è una PR-10 contenuta in molti vegetali (nella mela, nella pesca, nella nocciola, ecc.) ma, a differenza delle LTP, viene denaturata dal calore e la sua concentrazione si riduce drasticamente negli alimenti processati. È pertanto possibile che un paziente positivo a un prick by prick eseguito con una marmellata alla mela o alla pesca sia più probabilmente un soggetto allergico alle nsLTPs piuttosto che alle PR 10.

Laddove sia stata esclusa la sensibilizzazione verso altre proteine termostabili e forti, il riscontro di IgE specifiche a una LTP è ritenuto sufficiente per porre diagnosi presuntiva di allergia se la reazione allergica è stata immediata, grave e suggestiva. Viene definita come tale una reazione sistemica, insorta subito o entro pochi minuti dal contatto con l'alimento, di breve durata e che si sia autolimitata o risolta per effetto della terapia adeguata. È necessario ricorrere al Test di Provocazione Orale (TPO) se non è chiara la relazione temporale tra l'ingestione dell'alimento sospettato e il manifestarsi dei sintomi e si vuole una maggiore certezza diagnostica.

La negatività del TPO esclude la presenza di allergia verso l'alimento testato ma non verso altri alimenti che contengono nsLTPs, neanche se appartenenti a una stessa famiglia tassonomica. Il test non può neanche escludere le reazioni indotte da sforzo fisico a meno che, in caso di dubbio anamnestico, non venga eseguito avendo l'accortezza di sottoporre il paziente a una attività fisica (corsa su tapis-roulant) dopo l'assunzione dell'alimento testato. Un TPO negativo nel caso della sensibilizzazione alle nsLTPs può lasciare aperte anche altre problematiche dato che la concentrazione dell'allergene varia, come detto, in relazione alla maturazione dell'alimento e della parte consumata (buccia vs polpa, ecc.) e anche perché molta della frutta che contiene nsLTPs è reperibile in commercio solo per alcuni mesi all'anno, imponendo ai pazienti sensibilizzati lunghi periodi di dieta di esclusione con l'ipotetico rischio di comparsa di nuove reazioni alla loro reintroduzione.

Indicazioni dietetiche al paziente

La dieta è ancora oggi il caposaldo della terapia delle allergie alimentari e la stessa norma si applica

nel caso dell'allergia alle nsLTPs. Il soggetto allergico deve pertanto eliminare rigorosamente dalla propria alimentazione l'allergene responsabile del quadro clinico, soprattutto se la reazione allergica è stata grave. Al tempo stesso la dieta deve essere personalizzata per evitare inutili esclusioni che nel caso delle nsLTPs possono essere numerose e minare la qualità di vita di un paziente. Si potrebbe ad esempio consentire di non eliminare un frutto che ha provocato reazione quando è stato assunto con la buccia ma che è stato precedentemente e in più occasioni tollerato se sbucciato. È infatti noto che la presenza di nsLTPs nella polpa è in quantità 7 volte inferiori rispetto alla buccia ⁴⁶; uno studio spagnolo condotto in 57 bambini di età media 7,4 anni, con storia di allergia alla pesca e positività per Pru p3 ⁴⁷ ha dimostrato che la percentuale di tolleranza al frutto sbucciato è alta, pari al 93%.

A causa delle numerose cross-reattività, le indicazioni per una dieta personalizzata devono anche tener presente che, quando si riscontra un'allergia a una nsLTPs, è buona norma ricercare eventuali altre sensibilizzazioni almeno per quegli alimenti che notoriamente e più frequentemente provocano manifestazioni cliniche, quali quelli della famiglia delle Rosaceae/Prunoideae (pesca, albicocca, prugna, ciliegia, mela, pera, nespola) e la frutta secca compresa l'arachide. Tuttavia, come comportarsi nel caso si riscontrino sensibilizzazioni allergiche verso altre nsLTPs è oggetto di discussione. Difatti, mentre fino a qualche anno fa si riteneva che la dieta potesse favorire lo sviluppo della tolleranza, oggi i risultati degli studi sulla desensibilizzazione orale portano a supporre che al contrario, continuare l'assunzione dell'alimento verso cui si è sensibilizzati ma per il quale non si hanno reazioni cliniche, possa garantire la persistenza della tolleranza. Al momento non ci sono studi ben condotti che abbiano dimostrato questo assunto nel caso delle nsLTP. Di recente Asero ⁴⁸ ha segnalato che il 27% dei soggetti (prevalentemente adulti) con allergia alle nsLTPs hanno manifestato reazioni allergiche a distanza di 1-17 anni verso quegli alimenti che avevano continuato ad assumere perché tollerati nonostante la sensibilizzazione presente.

In ogni caso appare ragionevole, nel caso si riscontrino altre sensibilizzazioni, non eliminare dalla dieta gli alimenti tollerati che sono stati consumati di recente, regolarmente e in quantità significative; al contrario è consigliabile eseguire il TPO sotto osservazione per gli

alimenti non assunti di recente e la cui tollerabilità può essere pertanto messa in discussione.

Al discorso affrontato finora va d'altra parte aggiunto che la ricerca delle sensibilizzazioni non è sempre possibile dato che come detto, si possono ricercare solo poche nsLTPs e il riscontro di un SPT o di un PbP positivo per un alimento può essere dovuto anche ad altri allergeni.

Ad esempio la gran parte delle mamme (e dei pediatri), ritiene la fragola un alimento molto allergizzante: questo in realtà non è vero perché l'allergia alla fragola è poco frequente in età pediatrica. Inoltre riscontrare una sensibilizzazione alla fragola (che pure appartiene alla famiglia delle Rosaceae) con la positività al PbP, non significa necessariamente che il bambino sia allergico a una LTP. Infatti la fragola contiene 3 molecole allergeniche: Fra a1 (Bet v1 like), Fra a3 (LTP) e Fra a4 (profilina) e a oggi non è possibile dosare le IgE specifiche per Fra a3. In casi come questo quindi la necessità o meno della dieta va valutata anche in relazione alle altre sensibilizzazioni allergiche (ad esempio per la profilina e per la Betulla).

È importante ricordare al paziente che, in virtù della capacità delle nsLTPs di resistere al calore, alimenti sottoposti a processi industriali (es. succhi di frutta, marmellate, birra, vino) rimangono capaci di evocare reazioni allergiche.

Può essere necessario indicare quali sono i possibili cofattori in grado di abbassare la soglia di reattività allergica: l'assunzione di farmaci antinfiammatori o di alcolici, ciclo mestruale, l'esecuzione di un'attività fisica⁴⁰. La diagnosi di allergia alle nsLTPs non giustifica da sola la prescrizione dell'adrenalina autoiniezzabile. A tal proposito valgono le stesse indicazioni che per le altre allergie IgE-mediate: l'adrenalina autoiniezzabile va prescritta nei soggetti con storia di reazione allergica clinica grave o di reazione allergica sistemica legata allo sforzo fisico, quest'ultima indipendentemente dalla gravità⁴⁹.

La immunoterapia desensibilizzante orale nell'allergia alla LTP

Come per altri alimenti, anche per le nsLTPs, l'immunoterapia rappresenta oggi un trattamento auspicabile. Alcuni ricercatori spagnoli e portoghesi ne hanno tentato la sperimentazione somministrando a pazienti allergici, dosi ripetute di estratto di Pru p3 per via sublinguale^{50,52}.

A distanza di 6 mesi dall'inizio della SLIT gli autori spagnoli⁵¹ hanno osservato in un piccolo gruppo di 19 pazienti allergici, rispetto a 8 soggetti di controllo, un aumento della dose di Pru p3 necessaria a scatenare la reazione allergica durante il TPO. Gli stessi autori hanno anche osservato nei soggetti trattati un aumento delle IgE specifiche e un aumento della reattività dei basofili; questi dati in vitro potrebbero apparire contraddittori ma rappresentano in realtà il movimento immunologico che, osservato anche nel caso della SLIT per altri alimenti, precede la fase di inibizione. Purtroppo i risultati dello studio, per stessa ammissione degli autori, soffrono a causa del piccolo numero di pazienti arruolati e per un follow-up evidentemente troppo a breve termine. È pur vero però che dati analoghi sono stati successivamente ottenuti da un altro gruppo spagnolo con uno studio analogo e della stessa durata⁵⁰.

Inoltre gli autori portoghesi⁵² offrono altri risultati raccolti dopo un periodo di follow-up più lungo: 36 soggetti allergici sono stati trattati con la SLIT per Pru p3 e i loro dati, a distanza di 12 mesi dall'inizio del trattamento, sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di 12 persone. Come nel caso degli studi precedenti, nei soggetti trattati rispetto ai controlli, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa della dose di pesca necessaria a evocare la reazione clinica durante il TPO ma anche una riduzione indiretta della sensibilità all'arachide ai test allergologici. A distanza di 12 mesi sono stati osservati una riduzione delle IgE specifiche e della reattività dei basofili e un aumento delle IgG4 specifiche. Riguardo l'immunoterapia specifica, è infine interessante segnalare il tentativo di alcuni ricercatori di migliorarne l'efficacia potenziando la risposta immunologica alla Pru p3 attraverso l'unione del peptide allergenico con un oligodeossiribonucleotide adiuvante. Questa metodica ha determinato nelle cavie un aumento della risposta specifica Th1/Treg⁵³.

I dati disponibili per ipotizzare un uso a breve della desensibilizzazione orale nell'allergia alle nsLTPs sono ancora scarsi ma promettenti e nel frattempo è anche possibile che possano essere utilizzate in futuro, almeno in campo sperimentale, strategie diverse. L'uso dell'omalizumab, anticorpi monoclonali anti-IgE, è una possibilità concreta dal momento che il trattamento è apparso efficace come immunoterapia in altre allergie alimentari⁵⁴ ed è stato segnalato per essere stato capace di ridurre la reattività alla pesca in un soggetto asmatico e allergico alla Pru p3⁵⁵.

Conclusioni

In conclusione l'allergia alle nsLTPs è una condizione clinica piuttosto complessa da seguire, che richiede conoscenze allergologiche approfondite, data la diffusa distribuzione nel mondo vegetale che caratterizza le LTP e la variabilità di espressione clinica. La sua adeguata gestione implica una buona formazione del

paziente al fine di consentirgli di evitare gli alimenti a rischio e, in caso di necessità, riconoscere le reazioni allergiche e la loro gestione in base alla gravità.

Conflitto di interessi

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

Scheda riassuntiva

Why: perché è importante conoscere le nsLTPs

- Le nsLTPs sono dei pan-allergeni e rappresentano una causa frequente di allergia con reazioni ad alimenti tassonomicamente distanti tra loro.
- Sono presenti nella frutta, compresa quella con guscio, nei vegetali, nei cereali, ma anche nei pollini e nel lattice.

Who: chi sono i pazienti a rischio di allergia alle nsLTPs

- le nsLTPs sono la causa più frequente di allergia alimentare negli adulti ed adolescenti ma la sensibilizzazione insorge a partire dall'età infantile.
- I soggetti che vivono nei paesi dell'area mediterranea sono maggiormente a rischio di diventare allergici perché la LTP della pesca (Pru p3) agisce come *sensitizer*.
- L'allergia alle nsLTPs è meno frequente nel nord e centro Europa perché la sensibilizzazione al polline di Betulla agisce come fattore protettivo.
- I profili di sensibilizzazione sono estremamente eterogenei ma è vero che la sensibilizzazione alla LTP della pesca predispone alla sensibilizzazione verso un'ampia schiera di nsLTPs di altra frutta e vegetali diversi.
- I soggetti sensibilizzati alle nsLTPs dei pollini dell'*Artemisia vulgaris* (Art v3) e del Platano (Pla a3) sono predisposti alla comparsa di allergia alimentare.

What: che cosa bisogna sapere

- L'allergia alle nsLTPs provoca reazioni IgE-mediate di gravità variabile andando da manifestazioni lievi come la sindrome orale allergica fino a forme sistemiche gravi come lo shock anafilattico.
- Le reazioni allergiche sono scatenate soprattutto dalla frutta della famiglia delle Rosaceae (pesca o mela, più raramente da prugna, albicocca, ciliegia, uva, pera), frequenti sono anche le reazioni da frutta con guscio come nocciole, noci, arachidi.
- La frutta sbucciata è meglio tollerata rispetto a quella con la buccia perché le nsLTPs si trovano concentrate negli strati esterni dei vegetali.
- Le reazioni sono scatenate anche dall'assunzione di alimenti processati (ad es. succhi di frutta, marmellate) perché le nsLTPs sono resistenti alla cottura.
- Le reazioni crociate sono prevalenti tra la frutta della famiglia delle Rosaceae meno frequentemente tra queste ed altra frutta e verdura.
- L'orticaria cronica può essere una espressione clinica dell'allergia alle nsLTPs.
- In Italia la LTP del grano (Tri a 1.4) è una causa frequente di anafilassi da sforzo.
- La terapia si basa sull'eliminazione dalla dieta degli alimenti causa di reazioni avverse. I soggetti allergici possono proseguire l'assunzione degli alimenti verso cui sono sensibilizzati ma che tollerano senza problemi.

Which: quali mezzi diagnostici sono disponibili

- La diagnosi si basa sulla storia clinica e sull'identificazione delle IgE specifiche e nei casi dubbi sulla risposta al Test di Provocazione Orale (TPO).
- Con la biologia molecolare è possibile la ricerca delle singole IgE specifiche (Immuno-CAP, Microarray). I test cutanei (prick tests) permettono di testare la risposta alle Pru p3 della pesca e Mal d3 della mela.

Bibliografía

- 1 Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:1.
- 2 Pastorello EA, Robino AM. Clinical role of lipid transfer proteins in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2004;48:356-62.
- 3 Breiteneder H, Mills C. Nonspecific lipid-transfer proteins in plant foods and pollens: an important allergen class. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:275.
- 4 Douliez JP, Michon T, Marion D. Steady-state tyrosine fluorescence to study the lipid-binding properties of a wheat non-specific lipid-transfer protein (nsLTP1). *Biochim Biophys Acta* 2000;1467:65.
- 5 Lombardero M, García-Sellés FJ, Polo F, et al. Prevalence of sensitization to *Artemisia* allergens Art v 1, Art v 3 and Art v 60 kDa. Cross-reactivity among Art v 3 and other relevant lipid-transfer protein allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1415-21.
- 6 Bolhaar ST, van de Weg WE, van Ree R, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-6.
- 7 Sancho AI, van Ree R, van Leeuwen A, et al. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:19-26.
- 8 Sancho AI, Foxall R, Browne T, et al. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *J Agric Food Chem* 2006;54:5917-23.
- 9 Douliez JP, Michon T, Marion D. Steady-state tyrosine fluorescence to study the lipid-binding properties of a wheat non-specific lipid-transfer protein (nsLTP1). *Biochim Biophys Acta* 2000;1467:65.
- 10 Richard C, Leduc V, Battais F. Plant lipid transfer proteins (LTPs): biochemical aspect in panallergen-structural and functional features, and allergenicity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:76-84.
- 11 Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Epidem AAITO: features of food allergy in Italian adult attending allergy clinics: a multicentre study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:547-555.
- 12 Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a Euro Prevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:382-91.
- 13 Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.
- 14 Mothes-Luksch N, Raith M, Stingl G. Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe. *Allergy* 2017;72:1415-8.
- 15 Schäd SG, Trcka J, Vieths S, et al. Wine anaphylaxis in a German patient: IgE-mediated allergy against a lipid transfer protein of grapes. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:159-64.
- 16 Asero R, Antonicelli L, Arena A, et al. Causes of food-induced anaphylaxis in Italian adults: a multicenter study. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:271-7.
- 17 Fernández-Rivas M, González-Mancebo E, Rodríguez-Pérez R, et al. Clinically relevant peach allergy is related to peach lipid transfer protein, Pru p 3, in the Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:789-95.
- 18 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:1-250.
- 19 Gomez F, Aranda A, Campo P, Diaz-Perales A, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One* 2014;9:e107304.
- 20 Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. Pru p 3-sensitized Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:362-72.
- 21 Gao ZS, Yang ZW, Wu SD, et al. Peach allergy in China: a dominant role for mugwort pollen lipid transfer protein as a primary sensitizer. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:224-6.
- 22 Ciprandi G, De Amici M, Di Martino ML, et al. The impact of age on Pru p 3 IgE production in Italy. *Asia Pac Allergy* 2017;7:42-7.
- 23 Egger M, Hauser M, Mari A, et al. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:326-35.
- 24 Salcedo G, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, et al. Plant non-specific lipid transfer proteins as food and pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1336-41.
- 25 Basagaña M, Elduque C, Teniente-Serra A, et al. Clinical profile of lipid transfer protein syndrome in a mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:58-60.
- 26 Radauer C, Bublin M, Wagner S, et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.
- 27 Asero R. Lipid transfer protein cross-reactivity assessed in vivo and in vitro in the office: pros and cons. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:129-36.
- 28 Garcia BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:162-70.
- 29 WHO. Codex ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. Joint FAO/WHO Food Standards Program. Yokohama: World Health Organization. 2003. <http://www.codexalimentarius.net>.
- 30 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27 Suppl 23:1-250.
- 31 Asero R. Peach-induced contact urticaria is associated with lipid transfer protein sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:345-8.
- 32 Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MÁ, Rodríguez-Velasco FJ, et al. Occupational respiratory allergy in peach croup workers. *Allergy* 2017;72:1556-64.
- 33 Enrique E, Ahrazem O, Bartra J, et al. Lipid transfer protein is involved in rhinoconjunctivitis and asthma produced by rice inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:926-8.
- 34 Pascal M, Muñoz-Cano R, Reina Z, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1529-39.

- ³⁵ Gonzalez Mancebo E, Fernandez-Rivas M. Outcome and safety of double-blind, placebo-controlled food challenges in 111 patients sensitized to lipid transfer proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1507-8.
- ³⁶ Scala E, Till SJ, Asero R, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy* 2015;70:933-43.
- ³⁷ Scala E, Abeni D, Russo G, et al. IgE reactivity and survival probabilities in Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:e177.
- ³⁸ Pascal M, Vazquez-Ortiz M, Folque MM, et al. Asymptomatic LTP sensitization is common in plant-food allergic children from the Northeast of Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:351-8.
- ³⁹ Asero R. Chronic urticaria caused by allergy to peach lipid transfer protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:208-9.
- ⁴⁰ Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643.
- ⁴¹ Pastorello EA, Farioli L, Stafylaraki C, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis caused by a lipid transfer protein and not by omega-5 gliadin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:386-7.
- ⁴² Goikoetxea MJ, Berroa F, Cabrera-Freitag P, et al. Do skin prick test and in vitro techniques diagnose sensitization to peach lipid transfer protein and profilin equally well in allergy to plant food and pollen? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:283-7.
- ⁴³ Gomez F, Aranda A, Campo P, et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One* 2014;9:e107304.
- ⁴⁴ Smole U, Bublin M, Radauer C, et al. Mal d 2, the thaumatin-like allergen from apple, is highly resistant to gastrointestinal digestion and thermal processing. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:289-98.
- ⁴⁵ Asero R, Jimeno L, Barber D. Component-resolved diagnosis of plant food allergy by SPT. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:115-21.
- ⁴⁶ Carnés J, Fernández-Caldas E, Gallego MT, et al. Pru p 3 (LTP) content in peach extracts. *Allergy* 2002;57:1071-5.
- ⁴⁷ Boyano-Martínez T, Pedrosa M, Belver T, et al. Peach allergy in Spanish children: tolerance to the pulp and molecular sensitization profile. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:168-72.
- ⁴⁸ Asero R, Piantanida M, Pravettoni V. Allergy to LTP: to eat or not to eat sensitizing foods? A follow-up study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;50:156-62.
- ⁴⁹ Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy*. 2016;9:191-8.
- ⁵⁰ Fernández-Rivas M, Garrido-Fernández S, Nadal JA, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009;64:876-83.
- ⁵¹ Garrido-Fernández S, García BE, Sanz ML, et al. Are basophil activation and sulphidoleukotriene determination useful tests for monitoring patients with peach allergy receiving sublingual immunotherapy with a Pru p 3-enriched peach extract? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:106-13.
- ⁵² Gomez F, Bogas G, Gonzalez M, et al. The clinical and immunological effects of Pru p 3 sublingual immunotherapy on peach and peanut allergy in patients with systemic reactions. *Clin Exp Allergy* 2017;47:339-350.
- ⁵³ Rodriguez MJ, Mascaraque A, Ramos-Soriano J, et al. Pru p 3-Epitope-based sublingual immunotherapy in a murine model for the treatment of peach allergy. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(10).
- ⁵⁴ Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2018;48:232-40.
- ⁵⁵ Suzuki S, Matsuura T, Kimura T, et al. A case of severe asthma and peach allergy that improved with omalizumab therapy: a case report. *Arerugi* 2012;61:215-23.



Cambiamenti climatici e allergie

a cura della Commissione
Aerobiologia, Inquinamento
ambientale e Monitoraggio
pazienti della SIAIP

Giuliana Ferrante¹
Mariangela Bosoni²
Maria Antonia Brighetti³
Alessandro Travaglini³
Alice Vignoli⁴
Auro Della Giustina⁵
(coordinatore)

¹ Dipartimento di Scienze per la
promozione della salute e Materno
Infantile "G. D'Alessandro",
Università degli Studi di Palermo;
² UOC Pediatria Ospedale
di Magenta (MI); ³ Centro
Monitoraggio Aerobiologico,
Università degli Studi di Roma
Tor Vergata; ⁴ AOU Policlinico
S. Orsola-Malpighi di Bologna;
⁵ Pediatra libero professionista (PR)

Parole chiave: *allergie,
ambiente, bambini, clima*

Abstract

Il cambiamento climatico rappresenta una delle maggiori minacce per l'umanità e la natura, in grado di influenzare sia la salute dell'uomo e degli animali che il ciclo vitale delle piante. Numerosi studi hanno infatti evidenziato effetti sugli ecosistemi descrivendo un trend di anticipo generale negli eventi fenologici, sia per le specie vegetali sia per quelle animali. Gli Autori considerano tra i vari fattori responsabili nel contribuire a queste variazioni i parametri climatici, principalmente la temperatura e gli inquinanti atmosferici, in particolare l'anidride carbonica. Le complesse interazioni tra fattori climatici ed inquinanti ambientali, causa di aumentata crescita di specie arboree allergeniche e produzione di pollini, possono incrementare il rischio di manifestazioni allergiche nei soggetti sensibilizzati attraverso meccanismi quali: il danno della mucosa delle vie aeree con compromissione della clearance mucociliare, l'aumentata permeabilità con conseguente facilitata penetrazione di allergeni, la stimolazione della risposta immunitaria con aumentata produzione di IgE. L'aumentata concentrazione nell'aria di allergeni inalanti aumenta in questi soggetti il rischio di rinite allergica ed asma, nonché di riacutizzazioni di malattia in forme anche gravi. Le misure volte a contenere il degrado ambientale devono tener conto della peculiare vulnerabilità dei bambini al fine di proteggerli da esposizioni nocive con conseguenze potenzialmente irreversibili sulla salute.

Introduzione

Il cambiamento climatico rappresenta una delle maggiori minacce per l'umanità e la natura. Nel Quinto Assessment Report pubblicato nel 2013 dall'Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC), l'organismo internazionale che si occupa di valutare le evidenze scientifiche sui cambiamenti climatici con particolare riguardo ai rischi a essi collegati, è stato lanciato l'allarme legato a un "inequivocabile riscaldamento del sistema climatico" (peraltro già osservabile dagli anni 50). L'influenza umana su tali cambiamenti climatici è stata rilevata sia nel riscaldamento dell'atmosfera e degli oceani che nella riduzione delle coperture di neve e ghiaccio, nonché nell'innalzamento del livello medio del mare e nei cambiamenti di alcuni estremi climatici che paiono destinati a perdurare per parecchi secoli; ciò è particolarmente evidente nelle concentrazioni crescenti di gas serra nell'atmosfera che causeranno ulteriori riscaldamento e cambiamenti in tutte le componenti del sistema climatico. Più in particolare sono previsti per l'Europa significativi cambiamenti climatici riguardanti sia le regioni settentrionali, dove il clima diventerà via via più caldo e umido che le regioni meridionali dove invece sarà più secco. Il riscaldamento globale avrà effetti catastrofici come l'innalzamento del livello del mare, l'incremento delle ondate di calore e dei periodi di intensa siccità, delle alluvioni, l'aumento per numero e intensità delle tempeste e degli uragani. Come è ben immaginabile, tutti gli organismi viventi sono sensibili alle condizioni climatiche: ne deriva quindi che tali radicali e progressivi mutamenti climatici, con particolare riferimento al riscaldamento globale, andranno a influenzare, in maniera sia indiretta che diretta, sia la salute dell'uomo e degli animali che il ciclo vitale delle piante.

Cambiamenti climatici e aeroallergeni

In un contesto di cambiamenti climatici, numerosi studi hanno evidenziato effetti

Corrispondenza

Auro Della Giustina
Pediatra libero professionista (PR)
E-mail: aurodella@alice.it



sugli ecosistemi descrivendo un *trend* di anticipo generale negli eventi fenologici, sia per le specie vegetali sia per quelle animali. Lo sviluppo di indicatori *ambiente e salute* è stato ed è ancora tra gli obiettivi condivisi a livello UE e della Regione Europea dell'OMS. Per le sue caratteristiche, il polline è un buon bioindicatore, in quanto riflette la struttura e i cambiamenti della vegetazione¹. Il polline aerodisperso, considerato un indicatore attendibile della fioritura di piante anemofile, può essere pertanto utilizzato come *proxy* dei cambiamenti climatici. In particolare, l'*Indice pollinico allergenico* e la *Stagione pollinica*, permettono valutazioni d'impatto dei cambiamenti climatici e dello stato di salute di determinati ecosistemi, in quanto la variabilità stagionale della pollinazione risulta influenzata dagli andamenti meteorologici annuali.

I risultati di molti studi mostrano variazioni nei *trend* relativi ai parametri quantitativi e stagionali del polline, ma solo in pochi casi la tendenza è significativa, più frequente nelle piante arboree rispetto alle piante erbacee. Autori diversi considerano vari fattori quali responsabili nel contribuire a queste variazioni: parametri climatici, principalmente la temperatura², gli inquinanti atmosferici, in particolare l'anidride carbonica (CO₂)^{1,2}, le modificazioni di uso del suolo³, l'inserimento di nuove piante per scopo ornamentale o produttivo.

Per quanto riguarda gli inquinanti atmosferici *outdoor*, quali particolato (PM₁₀ e PM_{2,5}), biossido di azoto (NO₂), ozono (O₃), benzo(a)pirene, la valutazione dello stato attuale degli indicatori di esposizione media nazionale è abbastanza buona: sebbene le concentrazioni risultino al di sotto dei limiti di legge, alcuni valori presentano delle criticità se valutati in rapporto al valore soglia per la protezione della salute consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Capire come cambiano i pollini in aria – le concentrazioni e la fenologia della stagione pollinica – e le relazioni con i cambiamenti climatici in atto, è di particolare interesse e in stretto rapporto con le patologie allergiche respiratorie.

Variazioni della produzione di polline

Il riscaldamento globale è stimato avere effetti sull'inizio e la durata del periodo pollinico delle piante. Gli studi finora condotti sembrano mostrare un duplice

comportamento: le piante a fioritura invernale reagiscono con una generale riduzione della produzione di polline, una fine anticipata del periodo pollinico e in generale una riduzione della stagione di fioritura; ciò è dovuto principalmente all'aumento delle temperature autunnali. Le piante a fioritura primaverile ed estiva, invece, tendono a produrre più polline, in alcune casi per un periodo più breve ma con un generale allungamento della stagione pollinica.

La fenologia delle piante erbacee è fortemente influenzata dalle variazioni di temperatura. Un lavoro condotto nella zona di Perugia ha analizzato un periodo di 33 anni (1982-2014) concentrandosi sul polline di graminacee, la cui stagione inizia normalmente all'inizio di maggio e si prolunga fino a fine luglio. Gli Autori hanno osservato che l'inizio del periodo pollinico anticipa progressivamente, raggiungendo un picco che si fissa a fine maggio, ma l'indice pollinico annuale mostra un *trend* decrescente⁴.

Uno studio multicentrico condotto sulla sensibilizzazione al polline di cipresso ha evidenziato un incremento della frequenza di pazienti sensibilizzati nelle regioni dell'Italia centrale; l'analisi della concentrazione pollinica condotta nel biennio 1998-2000, a confronto con quella del 2010-2012, ha evidenziato un ritardo del picco pollinico da febbraio a marzo e un generale prolungamento della stagione di fioritura, ormai spostata verso la primavera⁵.

Il periodo pollinico dell'olivo è stato analizzato in diverse regioni italiane, in un arco di tempo dal 1999 al 2008, osservando un progressivo incremento di polline nell'atmosfera; in particolare il polline è presente dalla metà di aprile alla fine di giugno, con acme nell'ultima decade di maggio⁶.

L'allergia al polline di ambrosia, pianta originaria degli Stati Uniti e attualmente in rapida espansione in tutta Europa, è stimata essere un futuro problema di salute globale se non verrà controllata la sua diffusione. In alcune zone d'Europa il polline di questa pianta costituisce già il 50% della produzione totale di pollini e negli Stati Uniti oltre il 25% della popolazione è sensibilizzato. A causa del riscaldamento globale, in Francia e in Italia nordoccidentale, l'ambrosia si sta espandendo verso il Nord e il suo sviluppo sta accelerando, con un picco pollinico più precoce della media (metà agosto-metà settembre), che si colloca tra metà luglio e metà agosto. Le proiezioni stimano, inoltre, un allungamento del periodo di fioritura con pollini pre-

sentì, a causa del mancato calo delle temperature, fino a ottobre inoltrato. La sensibilizzazione al polline di ambrosia è stimata pertanto raddoppiare in Europa tra il 2040 e il 2060 ⁷.

Ruolo dell'inquinamento nella produzione e rilascio di polline

L'inquinamento atmosferico e i cambiamenti climatici potrebbero indurre un aumento dell'espressione di molecole allergeniche e proinfiammatorie nei granuli di polline attribuibile all'adattamento delle piante allo stress ambientale. Inoltre, alcune particelle frutto della combustione degli idrocarburi possono combinarsi con il polline e modificarne le caratteristiche, come anche l'allergenicità.

Il polline di betulla, esposto a livelli elevati di O₃ produce pomfi più grandi allo skin prick test (SPT) rispetto allo stesso polline proveniente da piante cresciute in zone rurali, suggerendo quindi che questo inquinante ne accresca l'allergenicità ⁸. È stato inoltre dimostrato che le piante esposte a elevati livelli di CO₂ mostrano una accelerazione dei processi di riproduzione e fotosintesi e producono più polline ⁹.

È infine nota l'associazione fra esposizione agli inquinanti ambientali e aumentata incidenza di asma. A tal proposito, uno studio condotto su bambini atopici ha identificato un'associazione significativa tra l'intensità del traffico veicolare intorno alle loro abitazioni e la positività degli SPT ad acari della polvere, graminacee, derivati epiteliali del gatto e alternaria ¹⁰. Il contenuto allergenico e/o la potenza allergenica potrebbero essere aumentati insieme alle concentrazioni di PM₁₀ ¹¹.

Aeroallergeni e malattie allergiche in età pediatrica

La presenza di aeroallergeni può essere facilmente rilevata sia in ambienti indoor che outdoor. Tra i primi, in ordine di importanza, gli acari della polvere e gli epiteli degli animali domestici, mentre tra gli allergeni presenti in ambiente esterno giocano un ruolo primario i pollini, sia di specie erbacee che arboree; discorso a parte meritano le muffe (*alternaria*, *Cladosporium* ed *Aspergillus*, le principali) presenti sia nel terreno che nell'aria e nell'acqua, nonché in qualunque am-

biente interno, e il cui sviluppo pare essere favorito in modo determinante oltre che da fattori climatici anche dall'inquinamento ambientale ¹². Recenti studi hanno evidenziato come le patologie da aeroallergeni siano in costante aumento in età pediatrica. Tra di esse un posto di rilievo, specie in termini di frequenza, spetta alla rinite allergica (RA). Il documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) definisce la rinite allergica come una patologia nasale/nasocongiuntivale la cui insorgenza è strettamente legata a uno stato infiammatorio causato da un meccanismo IgE mediato, conseguente, in genere, all'esposizione a un aeroallergene in un soggetto sensibilizzato ¹³. La RA è caratterizzata dalla presenza di congestione nasale, starnuti, prurito e rinorea, spesso associati a flogosi congiuntivale (lacrimazione, bruciore/ prurito, fotofobia); altro segno patognomonico è il cosiddetto "saluto allergico" (spinta della punta del naso in alto con la mano), che a lungo andare causa la comparsa del caratteristico solco nasale trasversale. In passato la RA veniva classificata in forme allergiche stagionali (per lo più legate ai pollini) e perenni (soprattutto da acari o da epiteli di animali). Dal 2011 le Linee Guida ARIA suggeriscono invece di classificare la RA in base sia alla durata che alla gravità dei sintomi: intermittente (se i sintomi durano meno di 4 gg la settimana o meno di 4 settimane) e persistente (se i sintomi durano più di 4 gg la settimana e per più di 4 settimane), mentre per quanto riguarda la gravità si individuano forme lievi e forme moderate gravi, sulla base di diversi parametri (sonno conservato o meno, attività quotidiane e/o scolastiche limitate o meno, sintomi più o meno fastidiosi). La diagnosi si basa essenzialmente sull'anamnesi, cui seguirà l'esame obiettivo e l'eventuale esecuzione di SPT, la cui negatività ci potrà far escludere la genesi allergica dei sintomi; solo in caso di non corrispondenza tra storia clinica e SPT sarà indicata la ricerca di IgE specifiche su siero.

Il bambino o adolescente che soffre di rinite allergica presenta inoltre un rischio maggiore di sviluppare asma bronchiale. Questo pare dipendere dalla stretta correlazione esistente tra vie aeree superiori e inferiori che fa sì che, nei soggetti affetti da RA, la "flogosi nasale" raggiunga le vie aeree inferiori attraverso meccanismi di contiguità e continuità, favorendo una iperreattività bronchiale non specifica che pare sia il primum movens per l'insorgere della condizione asmatica. A testimonianza di ciò, i rinitici allergici in terapia

continua e appropriata (steroidi inalatori, antistaminici di terza generazione) finiscono per avere un palese miglioramento degli eventuali sintomi asmatici concomitanti.

Al riguardo c'è da aggiungere anche come sia determinante il tipo di aeroallergene in causa, essendo ormai accertato che il bambino allergico all'acaro tende a sviluppare asma con maggiore frequenza e più precocemente rispetto all'allergico ai pollini, dove l'asma, ove si presenti, segue in genere la rinite. Anche il decorso della malattia sarà differente: l'asma da acaro di norma è una asma più severa e tende maggiormente a protrarsi in età adulta rispetto all'asma da pollini che nei bambini, oltre a essere clinicamente meno grave, risulta solitamente più tardivo.

Da ultimo ricordiamo come l'acaro della polvere, oltre a essere responsabile dell'induzione di una flogosi allergica, vada direttamente a indebolire la funzione di difesa dell'epidermide soprattutto attraverso la produzione di proteasi, rivestendo in tal modo un ruolo di primaria importanza sia nell'insorgenza che nell'aggravamento di dermatite atopica (DA), e richiedendo così l'attivazione di tutte quelle misure (coprimaterassi e copricuscino antiacaro in materiale idoneo) atte a limitarne la presenza.

Impatto dei cambiamenti climatici sulle malattie allergiche del bambino

Le complesse interazioni tra fattori climatici e inquinanti ambientali, causa di aumentata crescita di specie arboree allergeniche e produzione di pollini, possono incrementare il rischio di manifestazioni allergiche nei soggetti sensibilizzati. I possibili meccanismi alla base dell'interazione tra pollini e inquinanti comprendono il danno della mucosa delle vie aeree con compromissione della clearance mucociliare, l'aumentata permeabilità con conseguente facilitata penetrazione di allergeni, la stimolazione della risposta immunitaria con aumentata produzione di IgE. I soggetti più a rischio sembrano essere coloro i quali vivono in zone urbane, tipicamente più inquinate rispetto a quelle rurali, e dove i raggi UV favoriscono la formazione di O₃, specie in condizioni climatiche caratterizzate da alta temperatura, bassa velocità del vento e cielo terso che si osservano prevalentemente nell'area del Mediterra-

neo, in California, in America Centrale e Meridionale. L'aumentata concentrazione nell'aria di allergeni inalanti aumenta in questi soggetti il rischio di RA e asma, nonché di riacutizzazioni di malattia in forme anche gravi.

In coincidenza con il cambiamento climatico, negli ultimi decenni si è registrato un aumento della prevalenza globale di RA. Le alte temperature al di fuori della stagione estiva sono risultate significativamente associate a un'incrementata prevalenza di RA in 331.686 bambini di età scolare, sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente: OR 1,10, 95% CI 1,02-1,19 e OR 1,09, 95% CI 1,01-1,19)¹⁴. Più recentemente è stata descritta un'associazione significativa tra fattori climatici quali temperatura mensile media, umidità e precipitazioni e la prevalenza dei sintomi di RA intermittente e persistente in bambini e adolescenti che avevano preso parte alla Fase 3 dello studio ISAAC (International Studies of Asthma and Allergies in Childhood)¹⁵. Tali osservazioni suggeriscono che il clima è in grado di influenzare la prevalenza di disturbi nasali allergici in età pediatrica, attraverso meccanismi biologici che tuttavia non sono ad oggi del tutto chiariti. È plausibile un meccanismo indiretto mediato da fattori indoor, come l'umidità, che sono in grado di influenzare la distribuzione degli allergeni negli ambienti confinati ma è stato anche suggerito un meccanismo mediato da cambiamenti nella tipologia, nella concentrazione e nella distribuzione dei pollini.

Diversi studi hanno suggerito un'associazione tra vari fattori climatici, quali temperatura, umidità e precipitazioni, e asma. In particolare, le basse temperature nella stagione fredda sono state associate a un incremento delle visite al Pronto Soccorso in uno studio condotto su 1076 bambini asmatici¹⁶. Uno studio più recente ha dimostrato come sia le temperature fredde che quelle calde possono influenzare il rischio di accesso alle cure in emergenza per asma nei bambini. In particolare, i risultati mostravano che i bambini di sesso maschile erano maggiormente suscettibili al caldo (RR 2,11, 95% CI 1,38-3,21), mentre quelli di età ≤ 4 anni erano più suscettibili al freddo (RR 1,56, 95% CI 0,97-2,52), sottolineando l'effetto dannoso delle temperature estreme sul rischio di asma in età pediatrica¹⁷. Uno studio successivo ha dimostrato che l'esposizione a precipitazioni estreme soprattutto durante la stagione estiva si associa ad aumentato rischio di ricovero per asma in età prescolare (OR 1,20, 95% CI

1,05-1,37) ¹⁸. Sono state inoltre riportate associazioni tra l'occorrenza di temporali e asma: il cosiddetto "thunderstorm asthma" indica infatti il broncospasmo che si sviluppa a seguito di un temporale durante la stagione pollinica, quando i granuli di polline si concentrano a livello del suolo e, in seguito alla rottura per shock osmotico, rilasciano particelle allergeniche che possono essere inalate favorendo la riacutizzazione dei sintomi di asma nei soggetti affetti da pollinosi ¹⁹. La valutazione degli effetti dei fattori climatici sulla DA è stata oggetto di numerosi studi. Una survey condotta su 2501 bambini e adolescenti ha dimostrato che le alte temperature erano uno dei principali fattori scatenanti le riacutizzazioni di malattia e venivano riportate nel 39% dei partecipanti affetti ²⁰. In un successivo studio su bambini di età 4-13 anni con DA grave, è stato osservato che lo SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) diminuiva significativamente nei bambini che trascorrevano un periodo di almeno 4 settimane in regioni a clima subtropicale rispetto a quelli che risiedevano in zone a temperatura fredda/subartica. Contestualmente negli stessi bambini si osservavano significativi miglioramenti della qualità della vita e riduzione della colonizzazione batterica cutanea da *S. aureus* ²¹. Infine, uno studio su 28.394 bambini di età scolare ha riportato significative differenze nella prevalenza di DA nel contesto delle tre regioni climatiche considerate: atlantica, 32,9%; mediterranea, 28,3% e continentale, 31,2%. La DA risultava inoltre essere positivamente associata con le precipitazioni e l'umi-

dità e negativamente associata con la temperatura e il numero di ore soleggiate, suggerendo come la prevalenza della malattia possa essere influenzata da fattori climatici e meteorologici ²².

Conclusioni

Il cambiamento climatico rappresenta una delle più temibili minacce per l'ambiente e per la salute dell'uomo. L'incremento delle temperature e dei livelli di CO₂ favoriscono la crescita dei pollini e sono associati a un aumento della prevalenza di allergie respiratorie. In particolare, esposizioni ambientali avverse nell'infanzia possono aumentare il rischio di RA e asma nelle epoche successive della vita. Contrastare l'inquinamento atmosferico e il cambiamento climatico rappresenta pertanto un impegno non più derogabile. L'integrazione delle misure di mitigazione dei cambiamenti climatici nelle politiche nazionali e la sensibilizzazione delle Istituzioni rispetto alle strategie di adattamento e riduzione dell'impatto (Fig. 1) devono quindi considerarsi obiettivi prioritari in tema di sanità pubblica. Le misure volte a contenere il degrado ambientale devono tener conto della peculiare vulnerabilità dei bambini al fine di proteggerli efficacemente da esposizioni nocive con conseguenze potenzialmente irreversibili sulla salute.

Conflitto di interessi

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



Figura 1. Cambiamenti climatici: strategie di mitigazione e adattamento.

Bibliografia

- ¹ De Gironimo V, Cristofolini F, Borney F, et al. The Italian network POLLnet: the database as background to detect airborne pollen trends and investigate climate change effects. ICA 2018 11TH International Congress on Aerobiology, 3-7 September 2018 Parma, Italy, 92.
- ² Ziello C, Sparks TH, Estrella N, et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS One* 2012;7:e34076.
- ³ Turner BL, Lambin EF, Reenberg A. The emergence of land change science for global environmental change and sustainability. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007;104:20666-71.
- ⁴ Sofia G, Emma T, Veronica V, et al. Climate change: consequences on the pollination of grasses in Perugia (Central Italy). A 33-year-long study. *Int J Biometeorol* 2017;61:149-58.
- ⁵ Sposato M, Liccardi G, Russo M, et al. Cypress pollen: an unexpected major sensitizing agent in different regions of Italy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:24-8.
- ⁶ Bonfiglio T, Orlandi F, Ruga L, et al. Climate change impact on the Olive pollen season in Mediterranean areas of Italy: air quality in late spring from an allergenic point of view. *Environ Monit Assess* 2013;185:877-90.
- ⁷ Lake IR, Jones NR, Agnew M, et al. Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect* 2017;125:385-91.
- ⁸ Beck I, Jochner S, Gilles S, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS One* 2013;8:e80147.
- ⁹ D'Amato G, Holgate ST, Pawankar T, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J* 2015;8:25.
- ¹⁰ Hansel AL, Rose N, Cowie CT, et al. Weighted road density and allergic disease in children at high risk of developing asthma. *PLoS One* 2014;9:e989.
- ¹¹ Butters J, Prank M, Sofiev M, et al. Variation in the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:87-95.e86.
- ¹² Wall J, O'Neill NR, Rogers CA, et al. Elevated atmospheric carbon dioxide concentrations amplify *Alternaria alternata* sporulation and total antigen production. *Environ Health Perspect* 2010;118:1223-8.
- ¹³ Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
- ¹⁴ Lee YL, Shaw CK, Su HJ, et al. Climate, traffic-related air pollutants and allergic rhinitis prevalence in middle-school children in Taiwan. *Eur Respir J* 2003;21:964-70.
- ¹⁵ Fuertes E, Butland BK, Ross Anderson H, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Childhood intermittent and persistent rhinitis prevalence and climate and vegetation: a global ecologic analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:386-92.e9.
- ¹⁶ Garty BZ, Kosman E, Ganor E, et al. Emergency room visits of asthmatic children, relation to air pollution, weather, and airborne allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:563-70.
- ¹⁷ Xu Z, Huang C, Hu W, et al. Extreme temperatures and emergency department admissions for childhood asthma in Brisbane, Australia. *Occup Environ Med* 2013;70:730-5.
- ¹⁸ Soneja S, Jiang C, Fisher J, et al. Exposure to extreme heat and precipitation events associated with increased risk of hospitalization for asthma in Maryland, U.S.A. *Environ Health* 2016;15:57.
- ¹⁹ D'Amato G, Annesi Maesano I, Molino A, et al. Thunderstorm-related asthma attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1786-7.
- ²⁰ Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis—a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004;150:1154-61.
- ²¹ Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy* 2006;61:1403-10.
- ²² Suárez-Varela MM, García-Marcos Álvarez L, Kogan MD, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. *Int J Biometeorol* 2008;52:833-40.



La citologia nasale: un modello di medicina di precisione

Massimo Landi¹
Matteo Gelardi²
Giorgio Ciprandi³

¹ *Pediatra di Famiglia Torino, Collaboratore di Ricerca Allergologia e Pneumologia Pediatrica IBIM, CNR Palermo;*

² *Responsabile Centro Rinologico, Policlinico Universitario, Bari;*

³ *Ambulatorio di Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova*

Abstract

La medicina di precisione è una recente strategia finalizzata all'individuazione di meccanismi fisiopatologici precisi: è pertanto alla base della medicina personalizzata, in quanto cerca di definire il trattamento più appropriato per ciascun paziente. Le classificazioni proposte per le riniti allergiche e non allergiche hanno una impostazione, ove possibile patogenetica, che se da un lato può soddisfare per le forme allergiche lascia ampi vuoti nelle forme non allergiche.

La citologia nasale, metodica semplice e non invasiva è in grado di rilevare gli aspetti infiammatori e pertanto, al di là della patogenesi, può essere utile per inquadrare terapia e prognosi.

Parole chiave: *medicina di precisione, citologia nasale, riniti allergiche non allergiche e sovrapposte*

Gli argomenti della citologia nasale e della medicina di precisione (riferita all'AIT) hanno già trovato spazio in passato sulle pagine della nostra rivista ¹⁻³. L'occasione di scrivere dei due argomenti insieme ci viene fornita dalla recente pubblicazione di due linee guida sulle riniti allergiche e non allergiche ^{4,5}.

I due documenti, peraltro, sono rivolti alla popolazione adulta; per trovare una classificazione pediatrica dobbiamo tornare al 2013 ⁶.

Tutti i documenti tengono ovviamente distinte le forme allergiche da quelle non allergiche, sulla base della positività o meno ai test diagnostici, cioè della presenza o assenza di sensibilizzazione. Una certa incongruenza si ritrova nel posizionamento della rinite locale allergica, argomento peraltro ancora controverso, che viene posizionata talvolta nelle forme allergiche, talvolta in quelle non allergiche ⁵ e talvolta associata o identificata con la Rinite non allergica eosinofila (NARES) ^{4,7}.

Risulta pertanto evidente che gli aspetti più complicati dal punto di vista della classificazione e, conseguentemente della terapia, sono quelli delle forme non allergiche.

La *non allergic rhinitis* (NAR) infatti è caratterizzata da un aspetto epidemiologico molto importante: il notevole impatto clinico, cioè fino al 50% dei pazienti che riferiscono sintomi nasali cronici, compreso prurito, starnutazione, rinorrea acquosa e/o congestione nasale, possono avere questo disturbo. Nelle recenti classificazioni ^{4,5,7} fino al 50% di questi pazienti viene etichettato come idiopatico con una diagnosi basata su criteri di esclusione. Inoltre, come precedentemente scritto, si tende a confondere un aspetto infiammatorio (NARES) con un aspetto patogenetico (produzione locale di IgE: Rinite locale allergica LAR). La riflessione viene spontanea: non possiamo diagnosticare una NARES, che per definizione ha un infiltrato eosinofilo, senza aver "trovato" l'eosinofilo e la presenza di IgE locali evidenzia solo un marker, così come il prick test. È ovviamente possibile avere una rinite locale, sintomatica, con conseguente infiltrato eosinofilo; se consideriamo la facilità e la non invasività della citologia nasale, come abbiamo

Corrispondenza

Massimo Landi
E-mail: landi@alma.it



avuto modo di ribadire più volte, sulle pagine di questa rivista, ne risulta che è più probabile pensare ad una LAR partendo dal riscontro degli eosinofili che viceversa. Ma, al di là delle "pulsioni" classificative, quello che deve essere rimarcato, in particolare nell'ottica della Medicina di Precisione, è l'aspetto della ricerca e della documentazione dell'infiltrato infiammatorio: la citologia nasale rappresenta certamente un "tool" importante per evidenziarlo⁸. Alla ben più nota e datata NARES, si sono aggiunte in tempi più recenti la NARESMA (eosinofila mastocitaria), la NARNE (neutrofila) e la NARMA (mastocitaria) (Fig. 1). La patogenesi di queste forme rimane di non facile inquadramento nosografico, ma costituisce un dato

infiammatorio oggettivo su cui riflettere, che può modificare la nostra strategia terapeutica.

D'altro canto nella più "nobile" e studiata asma, la ricerca di biomarker infiammatori, FeNO su tutti, è un obiettivo importante della ricerca, e l'asma neutrofilica rappresenta una delle sfide più complicate nel management di un paziente asmatico.

Ricordiamo inoltre, nell'ambito del concetto di biomarker infiammatorio, che quando l'esposizione allergenica è di bassa intensità, ma persistente nel tempo, come è tipico delle riniti perenni (ad esempio da dermatofagoidi), si realizza quella condizione di infiltrato cellulare, definita "Flogosi allergica minima persistente"⁹ caratterizzata da una persistente infiltrazione di neu-

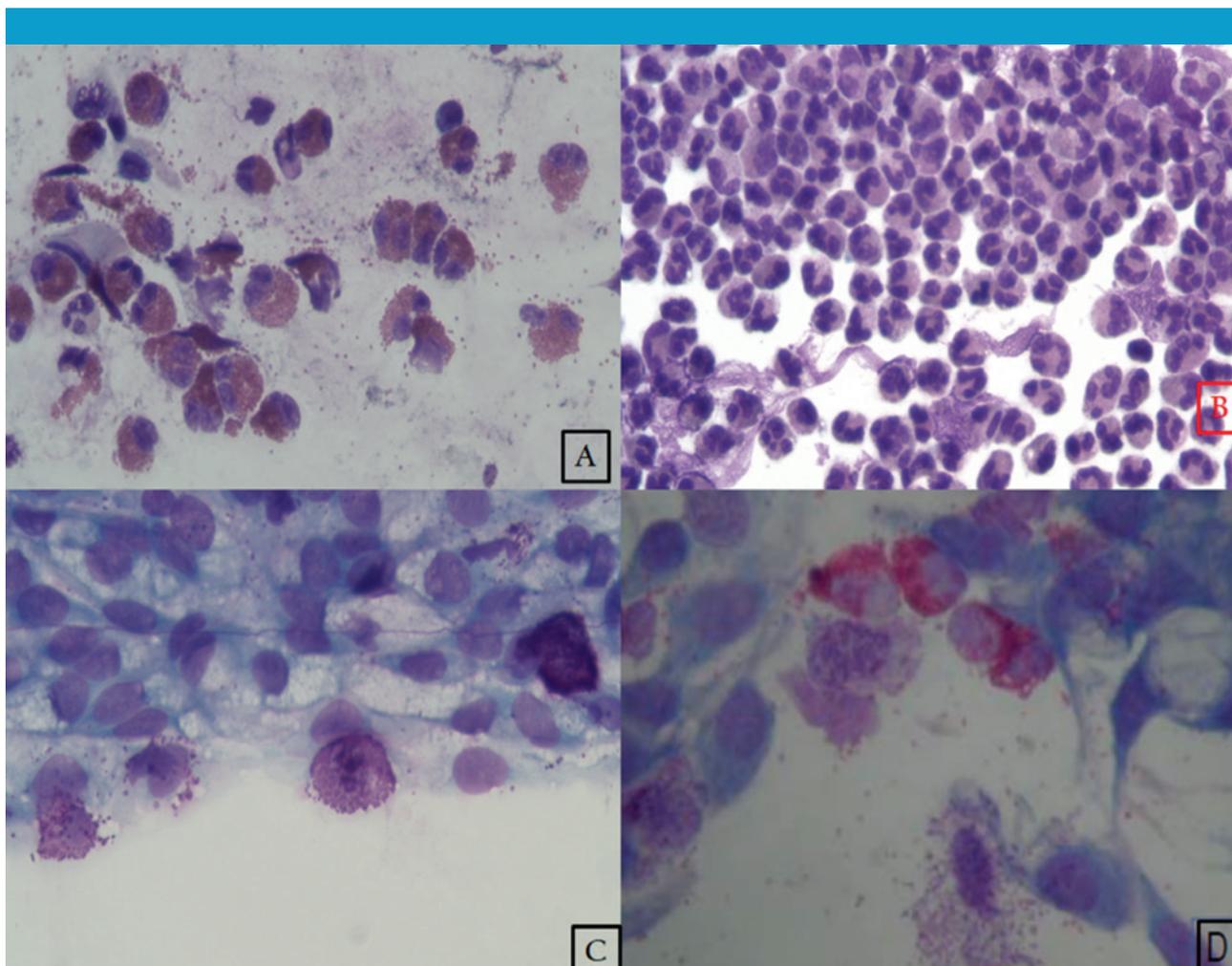


Figura 1. (A) NARES; (B) NARNE; (C) NARMA; (D) NARESMA (con degranolazione mastocitaria) (da Gelardi et al., 2018¹², mod.).

trofili e, solo in minima parte, da eosinofili. Raramente si riscontrano mastcellule e importanti segni di degranulazione eosinofilo-mastocitaria. Questa condizione cellulare si traduce clinicamente in un quadro cronico caratteristico, dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa.

Dobbiamo inoltre considerare l'evoluzione di queste forme di rinite: il pediatra ha un orizzonte temporale definito in parte dall'età e in parte dalle normative di legge, ma è un dato di fatto che l'età in cui iniziano queste patologie è quella di nostra competenza. Recenti pubblicazioni evidenziano le origini fetali della BPCO: le patologie croniche del naso sono le rinosinusiti con e senza poliposi, argomento complesso e affascinante in cui lo studio citologico rappresenta un aspetto importante per l'iter diagnostico terapeutico ¹⁰.

Una delle critiche che viene posta alla citologia nasale è quella di un difetto di standardizzazione: recentemente sono stati pubblicati i "landmarks" della metodica ¹¹ in cui si definiscono in dettaglio: il campionamento, i tempi, la colorazione, la lettura e l'interpretazione. In conclusione, la Citologia Nasale rappresenta una metodica standardizzata, non invasiva e di basso costo, che è in grado di definire un fenotipo/endotipo infiammatorio del paziente con rinite, consentendo, non solo, una terapia più mirata, ma fornendo anche una valutazione prognostica, in quanto può essere ripetuta più volte nel tempo (Fig. 2).

Conflitto di interessi

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

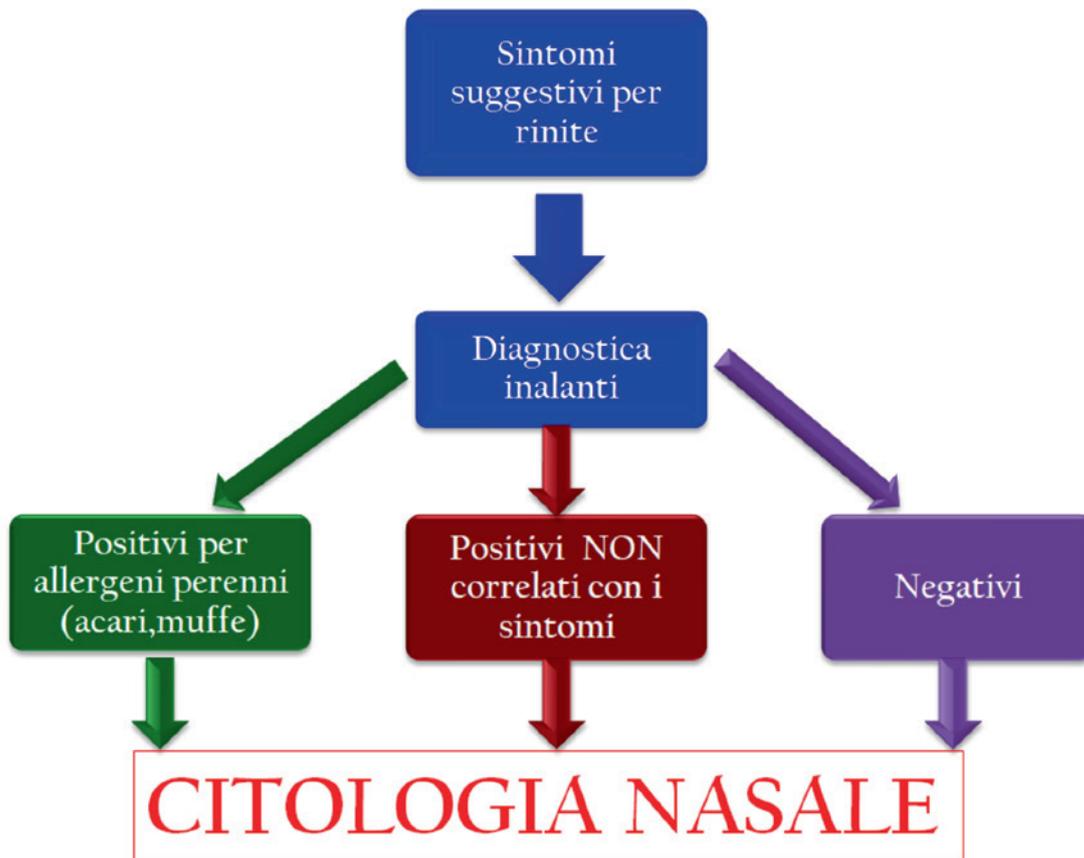


Figura 2. Algoritmo diagnostico

Bibliografia

- ¹ Gelardi M, Landi M. La citologia nasale nell'approccio diagnostico-Terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica. *RIAP* 2011;25(05):28-34.
- ² Gelardi M, Landi M. Le riniti sovrapposte ovvero non solo rinite allergica. Ruolo fondamentale della citologia nasale. *RIAP* 2013;(02):3-6.
- ³ Commissione AIT della SIAIP. L'immunoterapia specifica: un modello di medicina di precisione. Luci ed ombre dei piani terapeutici. *RIAP* 2016;30(04)12-4.
- ⁴ Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017;72(11):1657-65.
- ⁵ Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017;47:856-9.
- ⁶ Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
- ⁷ Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70:474-94.
- ⁸ Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. Nasal cytology: a precision medicine tool in clinical practice. *Clin Exp Allergy* 2018;48:96-7.
- ⁹ Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
- ¹⁰ Gelardi M, Iannuzzi L, De-Giosa M, et al. Non-surgical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on clinical cytological grading: a precision medicinebased approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:38-45.
- ¹¹ Heffler E, Landi M, Gelardi M, et al. Nasal cytology: methodology with application to clinical practice and research. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1092-1106.
- ¹² Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. The pragmatic role of nasal cytology: a point of care testing to implement precision Medicine in clinical practice. *Rev Alerg Mexico* 2018;65:179-83.



L'importanza crescente degli studi sull'immunoterapia allergene-specifica condotti in "real-life"

Amelia Licari¹
Salvatore Barberi²
Pietro Cantone³
Ahmad Kantar⁴
Alberto Martelli⁵
Guido Pellegrini⁶
Marco Sala⁷
Giovanni Maria Traina⁸
Cristoforo Incorvaia⁹
Gianluigi Marseglia¹
Giorgio Ciprandi¹⁰

¹ Clinica Pediatrica, Ospedale San Matteo, Università di Pavia;

² Pediatria, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; ³ UOC Pediatria, Ospedale S. Anna, Como;

⁴ Pediatria-Allergologia Pediatrica, Policlinico San Pietro, Ponte San Pietro, BG; ⁵ UOC Pediatria, Ospedale di Garbagnate, MI;

⁶ UOC Pediatria, Ospedale Città di Sesto San Giovanni, MI; ⁷ UOC Pediatria, Ospedale di Desio, MI;

⁸ UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Melzo e Cernusco sul Naviglio, MI; ⁹ Cardiac/Pulmonary rehabilitation Unit, ASST Pini/CTO, Milano; ¹⁰ Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova

Parole chiave:
immunoterapia allergene-specifica, allergie respiratorie, "real-life", pratica clinica

Corrispondenza

Giorgio Ciprandi
Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova
E-mail: gio.cip@libero.it

Abstract

Gli studi condotti in "real-life" offrono l'opportunità di ottenere dei risultati che sono riproducibili nella pratica clinica quotidiana. Infatti, gli studi controllati con placebo non rispecchiano le reali caratteristiche dei pazienti visitati quotidianamente. Questo concetto è particolarmente valido nel caso dell'immunoterapia allergene-specifica. In questo articolo si analizza e discute la letteratura più recente, che è stata pubblicata su questo argomento.

Globalmente, sono al momento disponibili 14 studi condotti in "real-life" per un totale di 9090 pazienti (una media di 699 pazienti per studio). Questo numero così elevato garantisce che le osservazioni non siano casuali e conferisce loro un ruolo chiave nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'immunoterapia specifica nella pratica clinica corrente.

Introduzione

Il concetto relativo alla conduzione di studi clinici in "real-life" venne introdotto negli anni '70 ed era considerato un approccio utile e propedeutico agli studi di laboratorio¹. Negli anni successivi gli studi controllati e randomizzati assunsero a punto di riferimento della ricerca clinica e quindi come "gold-standard" per la valutazione di uno specifico trattamento, divennero così la base per dimostrarne l'evidenza scientifica relativamente a efficacia e a sicurezza². Metodologicamente, gli studi controllati si basano sulla conduzione in doppia cecità e sulla base della robustezza del disegno dello studio; essi vengono quindi classificati secondo un livello di evidenza³. Peraltro, i criteri di inclusione ed esclusione in questi studi sono particolarmente selettivi e rigidi, per cui di fatto la popolazione arruolata in questi studi può diventare molto lontana da quanto si osserva realmente (concetto appunto di "real-life") nella pratica clinica quotidiana⁴. Queste considerazioni valgono particolarmente per quanto riguarda l'immunoterapia allergene-specifica: infatti, gli studi controllati sono scarsamente adattabili alla casistica ambulatoriale riscontrabile quotidianamente⁵. Per tale motivo, sono stati disegnati e condotti diversi studi in "real-life", che in questa sede analizzeremo.

Studi in "real-life" sull'immunoterapia con allergeni

Il primo studio che riporta la dizione "real-life" è stato pubblicato nel 2004⁶. Questo studio confrontava 192 rinitici trattati solo farmacologicamente con 319 trattati con immunoterapia sublinguale (SLIT = *sublingual immunotherapy*). L'immunoterapia dimezzava il punteggio combinato sintomi-uso di farmaci. Dopo questo primo studio, sono stati condotti diversi altri studi in "real-life": 11 con la via sottocutanea, SCIT⁷⁻¹⁷, 15 con la SLIT^{6, 18-29} e 5 con entrambe le vie di somministrazione³⁰⁻³⁴.

Efficacia e sicurezza della SCIT e della SLIT

I parametri principali per la valutazione degli studi controllati, sono l'efficacia determinata dalla gravità dei sintomi e dal consumo dei farmaci sintomatici (in accordo a quanto richiesto dalle linee guida EMA) e la sicurezza. Negli studi in "real-life" viene considerata di solito l'*effectiveness* e viene valutata anche la sicurezza. Quindi, ad oggi 14 studi hanno valutato l'efficacia in "real-life", di questi due (uno con la SLIT e uno con SLIT e SCIT) hanno previsto il reclutamento di un molto ampio numero di pazienti. I più importanti parametri considerati erano: l'utilizzo di farmaci sintomatici dopo la sospensione della SLIT, l'uso di farmaci antiasmatici e l'eventuale esordio di asma nei rinitici. I risultati hanno dimostrato che la SLIT è più efficace della sola terapia farmacologica sia per quanto riguarda la quantità assunta di sintomatici sia per l'esordio di asma. In particolare, uno studio retrospettivo considerava due diversi preparati di compresse sublinguali³⁵: quelle con una miscela di 5 graminacee e quella con una sola graminacea. Il primo tipo di compresse risultava essere efficace nei confronti di tutti i parametri che avevano considerato in questo studio, il secondo era efficace per il risparmio di farmaci antiasmatici dopo la sua sospensione. Questi autori quindi concludevano che l'immunoterapia per graminacee era in grado di indurre un miglior controllo dell'allergia, una minore incidenza di asma e una più lenta progressione dell'asma una volta iniziata. L'altro studio condotto su larghe proporzioni di pazienti utilizzava lo stesso database tedesco, valutato retrospettivamente per un periodo di 2-6 anni, inerente una coorte di 9001 pazienti trattati con SLIT o SCIT, contenenti estratti di betulla, e affetti da rinite allergica e asma. Questa coorte veniva confrontata con una altrettanto omogenea coorte di 45.005 pazienti trattati solo con farmaci sintomatici³⁶. I prodotti valutati consistevano in 6 differenti estratti di betulla o di pollini di *Betula-ceae* (betulla, ontano e nocciolo), che comprendevano gocce di SLIT, estratto naturale per via sottocutanea, e 4 allergoidi sempre per via iniettiva. Al termine dei 6 anni di follow-up, si notava che quasi i 2/3 dei pazienti trattati con immunoterapia specifica non usavano più farmaci sintomatici per la rinite, mentre solo meno della metà dei pazienti trattati con farmaci riusciva a interrompere le cure farmacologiche. Un altro dato rilevante era rappresentato dalla maggiore capa-

cià di prevenire l'esordio di asma nei soggetti trattati in maniera specifica. A commento di questi due studi, bisogna considerare che l'elevato numero dei pazienti inseriti nelle analisi assicura una robustezza statistica dei risultati ottenuti, che evidenziano un ruolo cruciale svolto dall'immunoterapia allergene-specifica nel trattamento delle allergie respiratorie.

Per quanto riguarda la sicurezza, sono disponibili i dati di 6 studi, in cui il numero di pazienti osservati è molto elevato: 6148. Quindi, anche in questo caso è assicurata una garanzia sulla validità dei risultati ottenuti, che dimostrano un ottimo profilo di sicurezza dell'immunoterapia anche nel modello della "real-life"^{7 10 19 21-23}. In particolare, bisogna rimarcare che non è stata riportata nessuna reazione anafilattica con l'uso della SCIT. Questo punto è molto importante, perché questo aspetto è stato fonte in passato di pesanti critiche nei confronti di tutta l'immunoterapia specifica³⁷.

Altri aspetti considerati

Uno studio ha valutato come parametro di efficacia il risparmio del consumo di corticosteroidi in pazienti che assumevano la SLIT³⁸. Questo particolare parametro di valutazione era stato già considerato per il farmaco antileucotrienoico montelukast in uno studio controllato di immunoterapia³⁹.

Un altro studio valutava un campione di 90 bambini asmatici, che potevano essere monosensibilizzati o polisensibilizzati. Questi bambini erano trattati con estratti singoli di pollini o con loro miscele. I risultati mostravano che si poteva ottenere un risparmio del 70% nel ricorso agli steroidi inalatori, senza differenze significative tra mono- e polisensibilizzati. Un aspetto interessante era che la durata della SLIT incideva significativamente sul risparmio steroideo, nel senso che maggiore era la durata della SLIT e maggiore era il risparmio di steroidi²⁹.

Un altro obiettivo è stata la prevenzione dell'esordio di asma in soggetti seguiti per rinite allergica³¹. In questo caso era valutata una coorte di 118.754 rinitici senza asma; questa coorte era derivata dai database di compagnie assicurative tedesche. I pazienti venivano stratificati in 3 gruppi: pazienti trattati solo cura farmacologica, pazienti trattati con sola SLIT o con sola

SCIT. Nei soggetti trattati con immunoterapia specifica si osservò un esordio di asma solo nell'1,4% dei casi: cifra nettamente inferiore a quanto rilevato nel gruppo di controllo (tasso di rischio = 0,6).

Un altro punto valutato in diversi studi^{15 18 26 30} era l'aderenza e la compliance al trattamento. Uno studio di breve durata riportava un'aderenza al trattamento con SCIT nell'82,7% dei pazienti¹⁵, mentre due studi della durata di 2 o 3 anni con SLIT riportava che solo il 55% dei pazienti aveva completato il ciclo di immunoterapia^{26 30}. L'unico studio che confrontava SCIT con SLIT, mostrava che l'aderenza era solo all'11,6% nei pazienti trattati con SLIT, mentre era al 58,7% in quelli trattati con SCIT³⁴. A questo proposito bisogna notare che, a parte il primo studio condotto in pazienti curati con la via iniettiva, le percentuali di aderenza riportate nei diversi studi in "real-life" sono nettamente inferiori a quelle riscontrate negli studi controllati. Questa discrepanza però non è affatto sorprendente, perché in realtà i pazienti arruolati negli studi controllati sono decisamente più assiduamente seguiti rispetto a quelli valutati nella realtà quotidiana e quindi è prevedibile una maggiore aderenza⁴⁰.

La qualità della vita è un altro aspetto che è stato analizzato da 3 studi in "real-life". Il primo era uno studio prospettico condotto su 248 rinitici trattati con SCIT. La qualità della vita era misurata con un questionario specifico prima e dopo il trattamento: si osservava un significativo miglioramento di tale parametro, cioè il punteggio scendeva da 3,02 a 2⁹. Un altro studio prospettico era condotto su 191 rinitici trattati con SLIT per graminacee per 3 anni: anche in questo studio il punteggio scendeva da 2,95 fino a solo 0,76²⁸. Infine, l'ultimo studio confrontava 29 soggetti trattati con SCIT con 11 trattati con SLIT, i pazienti erano valutati dopo 6 e 12 mesi dall'inizio della cura³³. La variazione significativa era raggiunta solo dai pazienti trattati con la SCIT, ma comunque entrambe le vie di somministrazione inducevano dopo 12 mesi una variazione clinicamente rilevante della qualità della vita.

La farmaco-economia è un argomento che riscuote sempre maggiore interesse in ambito medico e quindi non poteva mancare di essere oggetto di valutazione anche nel settore dell'immunoterapia specifica. Il primo studio in "real-life" considerava la disponibilità al pagamento della SCIT da parte dei pazienti; i risultati dimostravano che i pazienti, indipendentemente dal reddito e dal livello culturale, sceglievano autonoma-

mente di acquistare la terapia⁸. Uno studio più recente era condotto sui database di studi medici e di farmacia negli Stati Uniti nel periodo compreso tra gennaio 2009 e febbraio 2014 e considerava sia una casistica di pazienti adulti sia una di bambini, entrambe di 6710 soggetti¹⁷. Questa analisi dimostrava che i soggetti che ricevevano più somministrazioni dell'immunoterapia iniettiva usavano meno corticosteroidi orali, avevano meno accessi al pronto soccorso e andavano meno spesso dal medico e in definitiva si otteneva un significativo risparmio di costi.

Infine, due studi valutarono l'attitudine prescrittiva in un vasto campione di medici. Il primo includeva 18.805 pazienti reclutati in Germania, il risultato dimostrava che la via iniettiva era la preferita per le allergie al polline di graminacee, anche se poi la successiva introduzione sul mercato della SLIT modificava questo andamento³¹. Il secondo studio era condotto su un campione di 1029 soggetti polisensibilizzati: l'immunoterapia era prescritta in praticamente tutti i pazienti, utilizzando un estratto singolo nel 58% dei casi e più allergeni nel 42%³⁴.

Conclusioni

L'immunoterapia allergene-specifica viene ormai considerata una terapia sicura ed efficace sulla base di numerosi studi di meta-analisi, che hanno valutato gli studi controllati. In particolare, le più recenti meta-analisi dimostrano una sostanziale equivalenza tra la via iniettiva e quella sublinguale. In particolare, lo studio di Calderon, che comprendeva 51 trial sulla SCIT condotti in pazienti con rinite allergica, evidenziava che la via iniettiva riduceva significativamente sia l'intensità dei sintomi sia il consumo di farmaci sintomatici. È degno di nota il rilievo che si erano verificate delle reazioni anafilattiche gravi solo nello 0,13% di tutti i pazienti⁴¹. Radulovic aveva invece analizzato 49 trial sulla SLIT in pazienti con rinite allergica: anche in questo caso l'immunoterapia induceva una significativa riduzione dei sintomi e dell'uso di farmaci⁴². Dhami ha condotto una review sistematica con meta-analisi, che comprendeva 89 trial (54 SCIT, 34 SLIT e 1 misto), valutando l'efficacia nei pazienti con asma⁴³. L'intensità dei sintomi e il consumo di farmaci anti-asmatici erano significativamente ridotti dall'immunoterapia; c'era un

Confronto tra Studi Controllati e Studi in *real-life*

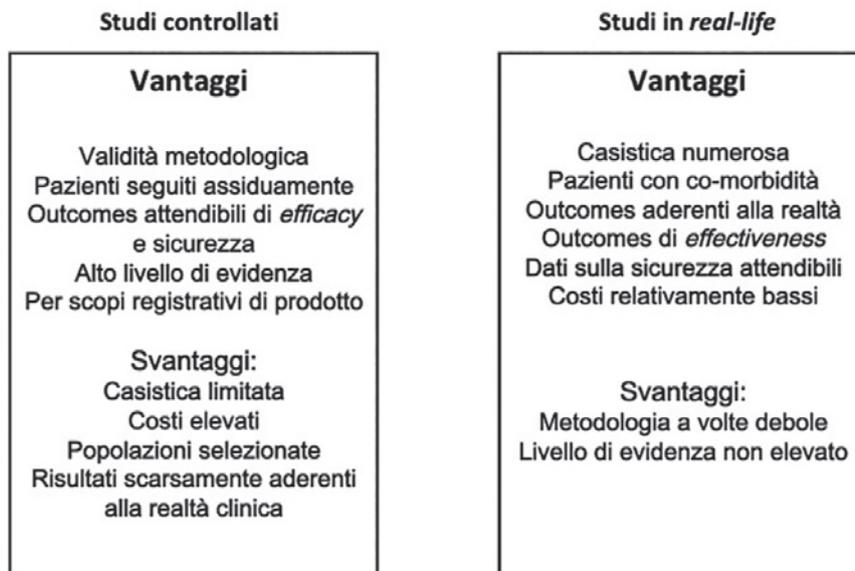


Figura 1. Vantaggi e svantaggi degli studi controllati e degli studi in “real-life”.

modesto rischio di eventi avversi, più evidente con la via iniettiva rispetto a quella sublinguale, ma sempre in assenza di eventi fatali. Tutti questi elementi concorrono a considerare entrambe le vie somministrazione dell’immunoterapia allergene-specifica un trattamento efficace per i pazienti con asma e/o rinite. Per quanto riguarda la sicurezza, i risultati ottenuti negli studi controllati potrebbero discostarsi da quelli osservabili nella comune pratica clinica, in quanto, come già riportato, le situazioni cliniche sono differenti. Infatti, gli studi condotti in “real-life” vengono realizzati proprio per rispecchiare il più fedelmente possibile quanto avviene nella realtà clinica quotidiana. Inoltre, un punto cruciale di questi studi è la numerosità campionaria: molto

elevata, che rispetto alla di solito modesta consistenza degli studi controllati, consente di trarre delle conclusioni basate su dati statisticamente robusti. Chiaramente questi due modelli di studio devono essere integrati tra loro, in quanto entrambi presentano una serie di vantaggi e svantaggi come riassunto nella Figura 1. Pertanto, il futuro della ricerca in campo allergologico sarà sempre più costellato da studi condotti in “real-life”, finalizzati a rispondere ai quesiti ancora non completamente risolti.

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell’articolo.

Bibliografia

- 1 Levi L. Stress and distress in response to psychosocial stimuli. Laboratory and real life studies on sympathoadrenomedullary and related reactions. *Acta Med Scand Suppl* 1972;528:1-166.
- 2 Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A medical research council investigation. *Br Med J* 1948;4582:769-82.
- 3 National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra, Commonwealth of Australia 1998;11-6.
- 4 Saturni S, Bellini F, Blaido F, et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:129-38.
- 5 Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-spe-

- cific immunotherapy in 2017. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:168-76.
- 6 Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
 - 7 Zeldin Y, Weiler Z, Magen E, et al. Safety and efficacy of allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis and asthma in real life. *Isr Med Assoc J* 2008;10:869-72.
 - 8 Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Linneberg A, et al. Willingness to pay for allergy-vaccination among Danish patients with respiratory allergy. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:20-9.
 - 9 Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, et al. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J.* 2013;6:15.
 - 10 Pfaar O, Sager A, Robinson DS. Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;2:280-86.
 - 11 Zidarn M, Košnik M, Šilar M, et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy* 2015;70:547-55.
 - 12 El-Qutob D, Moreno F, Subtil-Rodríguez A. Specific immunotherapy for rhinitis and asthma with a subcutaneous hypoallergenic high-dose house dust mite extract: results of a 9-month therapy. *Immunotherapy* 2016;8:867-76.
 - 13 Droessaert V, Timmermans M, Dekimpe E, et al. Real-life study showing better control of allergic rhinitis by immunotherapy than regular pharmacotherapy. *Rhinology* 2016;54:214-20.
 - 14 Li X, Wang X, Lin X, et al. Semi-depot house-dust mite allergen extract for Chinese with allergic rhinitis and asthma. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:201-8.
 - 15 Gelincik A, Demir S, Olgaç M, et al. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:78-84.
 - 16 Reiber R, Wolf H, Schnitker J, et al. Tolerability of an immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy preparation in patients treated with concomitant allergy immunotherapy: a non-interventional observational study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:65-74.
 - 17 Allen-Ramey F, Mao J, Blauer-Peterson C, et al. Healthcare costs for allergic rhinitis patients on allergy immunotherapy: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2017;33:2039-47.
 - 18 Yang Y, Wang Y, Yang L, et al. Risk factors and strategies in non-adherence with subcutaneous immunotherapy: a real-life study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1267-73.
 - 19 Marogna M, Bruno M, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term 13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:70-8.
 - 20 Sieber J, Köberlein J, Mösges R. Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules - IPD meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:925-32.
 - 21 Trebuchon F, David M, Demoly P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:193-206.
 - 22 Wessel F, Chartier A, Meunier JP, et al. Safety and tolerability of an SQ-standardized Gasss Allergy immunotherapy tablet (GRAZAX®) in a real-life setting for three consecutive seasons - the GRAAL trial. *Clin Drug Investig* 2012;32:451-63.
 - 23 Pastorello EA, Losappio L, Milani S, et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. *J Asthma Allergy.* 2013;6:127-33.
 - 24 Shah-Hosseini K, Mioc K, Hadler M, et al. Optimum treatment strategies for polyallergic patients - analysis of a large observational trial. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2249-59.
 - 25 Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165-77.
 - 26 Janson C, Sundbom F, Arvidsson P, et al. Sublingual grass allergen specific immunotherapy: a retrospective study of clinical outcome and discontinuation. *Clin Mol Allergy* 2018;16:14.
 - 27 Schäfer U, Kienle-Gogolok A, Hadler M, et al. Treatment satisfaction during sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet for allergic rhinoconjunctivitis: a prospective, non-interventional study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:109-17.
 - 28 Novakova SM, Staevska MT, Novakova PI, et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:189.
 - 29 Nadir Bahceciler N, Galip N, Babayigit A. Steroid sparing effect of sublingual immunotherapy: real life study in mono/polisensitized children with asthma. *Immunotherapy* 2017;9:1263-9.
 - 30 Kiotseridis H, Arvidsson P, Backer V, et al. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:4.
 - 31 Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1511-6.
 - 32 McDonnell AL, Wahn U, Demuth D, et al. Allergy immunotherapy prescribing trends for grass pollen-induced allergic rhinitis in Germany: a retrospective cohort analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:19.
 - 33 Schwanke T, Carragee E, Bremberg M, et al. Quality-of-life outcomes in patients who underwent subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy in a real-world clinical setting. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:310-16.
 - 34 Wahn U, Calderon MA, Demoly P. Real-life clinical practice and management of polysensitized patients with respiratory allergies: a large, global survey of clinicians prescribing allergen immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:283-89.
 - 35 Devillier P, Wahn U, Zielen S, et al Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long term relief of grass-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: finding from a retrospective, real-world data-basse subanalysisi. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:1199-1206.

- ³⁶ Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, et al. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:514-17.
- ³⁷ Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefit of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2018. doi: 10.1111/all.13598.
- ³⁸ James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:55-9.
- ³⁹ Ahmed S, Atia NN. Simultaneous determination of montelukast as sparing therapy with some inhaled corticosteroids in plasma of asthmatic patients. *J Pharm Biomed Anal* 2013;74:250-6.
- ⁴⁰ Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
- ⁴¹ Incorvaia C, Mauro M, Leo G, et al. Adherence to sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:12.
- ⁴² Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
- ⁴³ Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- ⁴⁴ Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48.



caso clinico

Sarà una passeggiata

Leonardo Di Terlizzi¹, Michele Di Noia¹, Nunzia Leonetti¹, Silvia Rana²¹ UO Pediatria e Neonatologia PO Andria (BT); ² UO Pediatria P.O. Molfetta, Corato (BA) - E-mail: ditenardo@gmail.com

Il caso descritto riguarda un bambino di 2 anni, a dieta con idrolisato dall'età di 20 giorni, prick e RAST negativi per latte e frazioni che deve effettuare un Test di Provocazione Orale (TPO) per verificare l'acquisizione della tolleranza alle proteine del latte vaccino. Pensiamo che sarà una passeggiata.

Raccogliamo l'anamnesi sulle motivazioni per le quali il piccolo è a dieta. La madre ci racconta che all'età di 20 giorni circa è stato ricoverato presso la UTIN di un ospedale di riferimento, dove era nato per prematurità, per il manifestarsi di vomito ripetuto, alvo diarroico con feci a volte sanguinolente, arresto dell'accrescimento ponderale e, soprattutto anemia grave che aveva richiesto emotrasfusione. Il piccolo aveva anche manifestato febbre e incremento della PCR. La madre riferisce che aveva sin dall'ingresso in ospedale messo in relazione, come sensazione personale, la sintomatologia con l'assunzione del latte. Poco propensi all'inizio a considerare questa ipotesi ed escluse le cause infettive della sintomatologia, i colleghi dell'UTIN comunque hanno verificato che la sintomatologia si ripresentava ad ogni reintroduzione del latte vaccino e quindi dopo una degenza piuttosto prolungata lo hanno dimesso con la diagnosi di "Intolleranza alle proteine del latte vaccino".

A questo punto il pensiero va subito alla possibilità che possa essersi trattato di una *Food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) cronica e iniziamo a pensare, anche se non ci crediamo, che il TPO potrebbe effettivamente non essere una passeggiata.

Discutiamo con i genitori della possibile diagnosi e della possibilità che con il TPO si possa avere una reazione acuta come può succedere quando nella FPIES cronica si va ad eseguire il challenge dopo dieta di eliminazione. Spieghiamo le caratteristiche della eventuale reazione, che essa potrebbe manifestarsi fra 1 e 4 ore dall'assunzione del latte e che la riteniamo poco probabile visto il tempo piuttosto lungo intercorso dalla sospensione del latte vaccino.

Facciamo firmare il consenso informato, ripetiamo i prick che vengono confermati negativi, incannuliamo vena periferica ed eseguiamo emocromo basale ed ECG. Prepariamo kit d'emergenza inserendo in questa occasione l'ondansetron tra i farmaci a disposizione.

Somministriamo in una unica dose 0,15 gr/Kg di latte vaccino. Dopo 3 ore e mezza il piccolo presenta un episodio di vomito che valutiamo in un primo momento con scetticismo ritenendolo occasionale, ma dopo pochi minuti gli episodi di vomito si ripetono accompagnati a pallore e lieve ipotonia. Somministriamo sol fisiologica a 20 ml/kg, cortisonici e.v. e infine, per il persistere del vomito, ondansetron alla dose di 0,15 mg/kg i.m. con completa regressione della sintomatologia. Eseguo emocromo a 6 ore dal test che dimostra leucocitosi neutrofila (GB: 27.970; N: 88,2%). Eseguiamo anche un ECG dopo un'ora dalla somministrazione dell'ondansetron che evidenzia un allungamento del QTc a 460 msec, successivamente normalizzati.

Concludiamo quindi per una FPIES acuta su cronica e manteniamo il piccolo a dieta con indicazione a ripetere il TPO fra 1 anno.

La FPIES è una forma di allergia alimentare non IgE mediata che, nella forma acuta, si manifesta con vomito ripetuto e profuso, pallore e letargia. Può essere tanto severa da determinare ipotermia, acidosi metabolica, metaemoglobinemia, disidratazione e ipotensione fino allo shock ipovolemico. Può manifestarsi più tardivamente, in genere dopo 5-10 ore, diarrea. I sintomi si manifestano da 1 a 4 ore dall'ingestione dell'alimento causa della reazione. Gli alimenti più frequentemente in causa sono latte, soia, grano, riso e avena, uovo, pollame e legumi. In Italia comune anche il pesce.

Esiste una forma cronica di FPIES, meno frequente, che si manifesta in neonati e lattanti sotto i 4 mesi di età, allattati con latte vaccino o di soia. Una forma severa si manifesta con vomito frequente, diarrea, occasionalmente ematica, a volte con disidratazione, acidosi metabolica, ipoalbuminemia e anemia. La forma lieve si manifesta con vomito intermittente e/o diarrea, arresto di crescita, senza disidratazione o acidosi metabolica.

In maniera caratteristica, nella forma cronica, con l'eliminazione dell'alimento in causa la sintomatologia si risolve, ma, alla reintroduzione spesso accidentale del latte, si ha una conversione della forma cronica in acuta (fenotipo acuto su cronico). Diagnosi: nella maggioranza dei casi una accurata anamnesi permette di fare diagnosi e identificare l'alimento in causa. Il TPO può essere necessario nei casi dubbi (attenzione alla possibile reazione severa). Nella forma cronica spesso la dia-

gnosi basata sulla sola storia clinica può non essere sufficiente. Gli esami di laboratorio possono essere di aiuto (anemia, ipoalbuminemia) associati a scarso incremento ponderale.

Ci sembra interessante segnalare questo caso per diversi motivi:

1. La diagnosi di FPIES cronica è una diagnosi non sempre semplice e in questo caso comunque, anche se non diagnosticata all'esordio, il piccolo era stato messo a dieta idonea con idrolisato di caseina. Il TPO effettuato a distanza di 2 anni, che con tutta sincerità ci aspettavamo negativo, ci ha permesso invece di porre una diagnosi di certezza anche se tardivamente.
2. La conversione acuto su cronico si è manifestata a distanza di 2 anni dall'inizio della dieta di eliminazione. Siamo abituati a considerare questo evento tipico del periodo poco successivo alla diagnosi e conseguente a una esposizione il più delle volte accidentale all'alimento in causa (i.e. latte). Il caso descritto conferma la necessità di affrontare il TPO sempre con molta attenzione e cautela e di raccogliere una anamnesi molto accurata prima di esso, come del resto chi si interessa di allergologia è sempre abituato a fare.
3. La mancata diagnosi ha esposto il piccolo a un potenziale rischio in occasione della introduzione degli alimenti solidi, dal momento che sappiamo che in una certa percentuale di casi si può avere una FPIES anche verso altri alimenti e che quindi l'esposizione dovrebbe seguire una cronologia diversificata per classe di alimenti.
4. Un'altra riflessione può essere fatta relativamente alla modalità di esecuzione del TPO. Vi sono diversi protocolli proposti, dalla somministrazione in un'unica dose della quantità stabilita (0,06-0,6 gr/Kg di proteine in relazione all'entità della reazione clinica alla suddivisione di essa in 3 dosi uguali in un'ora. Ci sembra, quest'ultima modalità poco corrispondente alla realtà clinica, considerato il tempo di latenza per una eventuale reazione superiore all'ora. Preferiamo utilizzare, rifacendoci all'esperienza del gruppo di Firenze, $\frac{1}{4}$ della dose calcolata, al primo accesso, dal momento che la maggior parte delle reazioni si verifica con tale quantità. In caso di assenza di reazioni si procede con un secondo accesso durante il quale si somministra la dose totale.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia di riferimento

- ¹ Leonard SA, Pecora V, Fiocchi AG, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: a review of the new guidelines. *World Allergy Organ J* 2018;11:4.
- ² Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of protein-induced enterocolitis syndr. International ome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to food committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26 e4.
- ³ Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, et al. Increased C-reactive protein and fever in japanese infants with protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int* 2016;58:826-30.
- ⁴ Miceli Sopo S, Bersani G, Monaco S, et al. Ondansetron in acute food protein-induced enterocolitis syndrome, a retrospective case-control study. *Allergy* 2017;72:545-51.
- ⁵ Miceli Sopo S, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 italian children with food protein induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
- ⁶ Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large scale, prospective population based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.

da: **Enrica Manca***Specializzanda presso l'Università degli Studi di Foggia; UOC di Pediatria dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG).*

E-mail: enricamanca@hotmail.com

A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies

B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke

Clin Rev Allergy Immunol 2018 Jun 2 doi: 10.1007/s12016-018-8691-2

La review ¹ descrive in modo accurato le conoscenze più aggiornate riguardo alla malattia celiaca (MC) e alle condizioni patologiche associate al glutine distinte dall'allergia al grano, principalmente la gluten sensitivity, per le quali, non esistendo test diagnostici specifici, si crea spesso un vero e proprio dilemma diagnostico.

Definizione ed epidemiologia

La MC è un'enteropatia cronica, immuno-mediata che si presenta con un'eterogeneità di manifestazioni cliniche ed è scatenata dal glutine in soggetti geneticamente predisposti. Colpisce circa l'1% della popolazione generale e in base alla classificazione di Oslo del 2013 viene classificata in: forma classica, che si manifesta con segni e sintomi di malassorbimento (diarrea, steatorrea, perdita di peso, arresto della crescita); forma atipica, che si presenta con segni e sintomi gastrointestinali diversi dal malassorbimento; forma sintomatica, in presenza di sintomi gastrointestinale e/o extraintestinali secondari all'assunzione di glutine; latente o potenziale in presenza di sierologia positiva, ma assenza di sintomi e mucosa intestinale normale ².

Fisiopatologia

Il glutine è una prolamina, proteina di deposito che rappresenta la frazione proteica alcool-solubile del grano, molto simile ad alcune componenti di segale e orzo. È composto da gliadine monomeriche e glutinine polimeriche ricche in prolina e glutammina, le quali sono la causa della digestione enzimatica gastrointestinale incompleta. In condizioni di normalità, i peptidi derivanti raggiungono la lamina propria del piccolo intestino e attivano immunità adattativa e innata. La prima, tramite la transglutaminasi tissutale, deamida il glutine aumentandone l'immunogenicità. Tali frammenti di gliadina si legano alle APC tramite gli HLA DQ2 e HLA DQ8 e attivano i T-linfociti CD4+. In tal modo, i linfociti Th1, mediante IF γ , ed, in minore entità, i linfociti Th2 inducono una cascata proinfiammatoria, tessuto distruggente e rimodellante attraverso metalloproteinasi di matrice. Inoltre, linfociti Th2 causano un'ulteriore produzione di anticorpi diretti contro glutine e transglutaminasi tissutali. La seconda, tramite la sintesi di IL-15, stimola l'espressione di recettori NK sui linfociti intraepiteliali favorendo l'apoptosi e l'aumento della permeabilità tissutale.

Manifestazioni cliniche e complicanze

La MC può manifestarsi con una grande variabilità di manifestazioni cliniche. I bambini esordiscono più frequentemente con i tipici sintomi da malassorbimento; una piccola parte con sintomi atipici, principalmente dolore addominale e scarsa crescita, ma anche stipsi. I pazienti affetti da MC possono inoltre presentare obesità o sovrappeso alla diagnosi, come descritto da un recente studio condotto negli USA ³. Esiste inoltre un rischio di carenze nutrizionali, principalmente vitamina D, ma anche ferro e zinco. Un'altra manifestazione tipica di MC è la dermatite erpetiforme. Si tratta di una patologia cutanea immuno-mediata, pruriginosa e vescicolosa che compare più frequentemente nel sesso maschile, viene diagnosticata con il riscontro di depositi perilesionali di IgA granulari, e regredisce progressivamente con la dieta priva di glutine. I pazienti affetti da MC, secondo quanto riportato dalla letteratura internazionale, presentano un rischio aumentato di sviluppare dermatite atopica, asma e malignità linfoproliferative, quali linfoma a cellule T associato all'intestino e altri linfomi non-Hodgkin, mentre non è supportata la correlazione con patologie psichiatriche.

Diagnosi e screening

L'approfondimento diagnostico andrebbe eseguito in tutti i pazienti con segni e sintomi, o esami di laboratorio suggestivi di malattia. È ritenuto appropriato anche lo screening di soggetti ad alto rischio, cioè affetti dalle comorbidità, quali patologie autoimmuni e alcune sindromi, con manifestazioni compatibili con MC o con parenti di primo grado affetti da MC. Le indagini prevedono esami sierologici seguiti dalla biopsia del piccolo intestino. L'esame sierologico deve essere eseguito in pazienti che seguono una dieta contenente glutine e prevede, a partire dall'età di 2 anni, il dosaggio di tTG IgA, dotate di sensibilità e specificità > 95%, e IgA totali, a causa della possibile presenza di un loro deficit. Ulteriori esami utili ai fini diagnostici sono gli anticorpi anti-endomisio (EMA) e gli anticorpi anti-peptidi deamidati della gliadina (DGP). L'esame di conferma è quello endoscopico che prevede l'esecuzione di 1-2 biopsie nel bulbo duodenale e almeno 4 nel duodeno distale e viene eseguito anche se la sierologia è negativa in presenza di un sospetto clinico molto alto. Il risultato istologico viene poi classificato secondo i criteri di Marsh-Oberhuber e di Corazza. Nell'età pediatrica, le nuove linee guida ESPGHAN hanno proposto di non eseguire la biopsia nei pazienti che presentano alcuni criteri diagnostici rappresentati da: manifestazioni cliniche tipiche, tTG IgA > 10 volte la normalità, EMA positivi e genetica positiva per HLA DQ2 e/o DQ8⁴.

Trattamento e follow-up

Attualmente l'unica opzione terapeutica è la dieta priva di glutine che comporta l'esclusione di grano, orzo e segale. L'avena è costituita da prolamine più lontanamente correlate al glutine, pertanto può essere introdotta nella dieta, seppur con cautela. Sono in studio due terapie farmacologiche che sembrano migliorare la sintomatologia. La latiglutenasi contiene due proteinasi ricombinanti dirette contro il glutine che riducono la sua immunogenicità degradandolo già nello stomaco. Il larazotide acetato agisce invece regolando le tight junctions intestinali e prevenendo in tal modo al glutine di raggiungere la sottomucosa del piccolo intestino e attivare la risposta immune. Ulteriori terapie farmacologiche sono in corso di studio. Il follow-up della MC deve essere annuale e prevedere la ripetizione dell'endoscopia dopo circa 2 anni dall'inizio della dieta priva di glutine.

Condizioni associate al glutine/MC

La gluten sensitivity ha una prevalenza dello 0,548% e viene definita come un'eterogeneità di manifestazioni immunologiche, morfologiche o sintomatiche che precipitano con l'ingestione di glutine. Si caratterizza per la presenza di una sintomatologia sovrapponibile a quella della MC che migliora con l'eliminazione del glutine dalla dieta, ma con sierologia e istologia negative. Attualmente la patogenesi non è ancora ben conosciuta, per cui, non esistendo indagini diagnostiche specifiche, la diagnosi viene posta dopo aver escluso MC e allergia al grano. Inoltre, tale condizione può essere transitoria¹⁻⁵.

L'allergia al grano colpisce lo 0,5% della popolazione e, nella maggior parte dei casi, regredisce con l'età adulta. Le manifestazioni cliniche sono principalmente IgE-mediate e comprendono vomito, diarrea, eczema, orticaria e anafilassi. Le manifestazioni non IgE-mediate includono le gastroenteropatie eosinofile che si manifestano con vomito, dolore addominale, disfagia e impatto alimentare. La sensibilizzazione avviene tramite l'ingestione dell'alimento, ma si può verificare anche tramite inalazione, da contatto, o mediante cosmetici che contengono grano. Le reazioni IgE-mediate coinvolgono l'età pediatrica e si risolvono con l'adolescenza, fatta eccezione per l'anafilassi indotta dall'esercizio fisico cibo-dipendente (FDEIA), più comune nell'età adulta. Il grano è l'alimento maggiormente responsabile di FDEIA, le cui reazioni compaiono quando l'esercizio fisico viene praticato entro 2 ore dall'ingestione dell'alimento stesso. La diagnosi di allergia al grano viene posta con prick test cutanei o dosaggio delle IgE specifiche e confermata con il test di provocazione orale; la terapia prevede l'eliminazione del grano dalla dieta¹⁻⁵.

L'immunodeficienza comune variabile (CVID) si può presentare con una grande varietà di manifestazioni cliniche tra cui quelle gastrointestinali (dolore e gonfiore addominale, diarrea) non solo post-infettive ma secondarie anche a processi infiammatori dell'intestino. In passato era stata descritta una possibile associazione con la MC. In questo caso però, in un paziente con CVID, il dosaggio degli autoanticorpi non consente di porre diagnosi di MC; inoltre un reperto di frequente riscontro alla biopsia duodenale dei pazienti affetti da CVID è l'aumento dei linfociti intraepiteliali in assenza di appiattimento dei villi intestinali. Attualmente, in base a recenti analisi in microarray sembra esistere una malattia "simil celiaca" in pazienti con CVID, fenotipicamente diversa dalla MC.

Un'altra associazione in corso di studio è tra la MC e l'esofagite eosinofila. Numerosi studi avevo riportato l'esistenza di una correlazione tra la MC e l'esofagite eosinofila, non confermata da studi più recenti. In aggiunta, è stata anche descritta in letteratura la completa risoluzione dell'eosinofilia esofagea in pazienti con MC dopo l'inizio della dieta priva di glutine. Pertanto al momento si ritiene che la MC possa presentarsi in concomitanza con un'eosinofilia dell'esofago ma non con l'esofagite eosinofila¹.

Commento

Negli ultimi tempi, il glutine è diventato un argomento di grande attualità. Oltre alla malattia celiaca, su cui molto già si conosce, ed alla allergia al grano, si sta assistendo a una nuova entità nosologica la cui incidenza sta aumentando rapidamente, la gluten sensitivity⁵. Si tratta di una condizione emersa in seguito al numero sempre maggiore di persone che, seppur non celiache, decidevano di seguire una dieta priva di glutine riferendo poi un miglioramento della qualità della vita⁶. Tale tendenza ovviamente viene sfruttata dalle industrie e amplificata tramite i media e gli stili di vita di celebrità e atleti^{5,6}. Dalla review in esame emerge non solo la peculiarità della gluten sensitivity, che negli ultimi tempi sta offrendo numerosi spunti di ricerca, ma anche la pericolosità di una dieta priva di glutine in pazienti non celiaci. Se da un lato questa dieta è povera di FODMAPs e quindi favorisce il miglioramento di sintomatologia gastrointestinale associabile anche a un intestino irritabile, d'altro canto al momento non si conoscono i suoi effetti a lungo termine in pazienti non celiaci^{1,7}. In aggiunta, oltre a essere costosa, tale dieta tende a isolare socialmente coloro che la seguono e desta sempre preoccupazione per la possibile presenza di tracce di glutine nei farmaci¹. Uno spunto di riflessione, soprattutto per il pediatra, riguarda le conseguenze di una dieta priva di glutine su un paziente adolescente, quindi tendente alla trasgressione e all'emulazione da un lato, e più suscettibile all'influenza dei media dall'altro. Pertanto è indispensabile la formazione degli operatori sanitari per poter informare i pazienti, celiaci e non celiaci, migliorando la compliance e il successivo outcome. Un altro spunto di riflessione e studio riguarda la possibile associazione della MC con asma, CVID ed esofagite eosinofila.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- 1 McAllister BP, Williams E, Clarke K. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 Jun 2 doi: 10.1007/s12016-018-8691-2.
- 2 Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52.
- 3 Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:528-31
- 4 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
- 5 Burkhardt JG, Chapa-Rodriguez A, Bahna SL. Gluten sensitivities and the allergist: Threshing the grain from the husks. *Allergy* 2018;73:1359-68.
- 6 Aziz I. The global phenomenon of self-reported wheat sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2018;113:945-8.
- 7 Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2018;27:147-51.