Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

pneumologia
Il microbiota polmonare

allergologia
L'allergia alimentare si può curare?

L'esofagite eosinofila: una possibile complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti

immunologia
Le malattie del sistema endocrino e le immunodeficienze primitive: un'associazione da non sottovalutare

controversie in allergologia pediatrica
CONTROVERSIA 1: Allergia alimentare: nella terapia dell'allergia alimentare immunoterapia orale o dieta di eliminazione?
CONTROVERSIA 2: La dermatite atopica causa l'allergia alimentare?

uno 2019 ▪ anno XXXIII

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 Mastrorilli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Gian Luigi Marseglia

Past President
Marzia Duse

Vice Presidenti
Domenico Minasi
Michele Miraglia Del Giudice

Tesoriere
Fabio Cardinale

Consiglieri
Carlo Caffarelli, Mauro Calvani, Alberto Martelli, Giovanni Battista Pajno, Mariangela Tosca

Revisori dei conti
Elena Chiappini, Sara Manti

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

RIAP

INDICE uno 2019

editoriale

Gian Luigi Marseglia, Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

pneumologia

Il microbiota polmonare

Umberto Pelosi, Cristina Solinas, Stefania Arasi, Simona Barni, Davide Caimmi, Pasquale Comberiati, Lucia Diaferio, Carla Mastrorilli, Francesco Paravati 2

allergologia

L'allergia alimentare si può curare?

Fernanda Chiera, Lucia Caminiti, Giuseppe Crisafulli, Giovanni B. Pajno 13

L'esofagite eosinofila: una possibile complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti

a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP

Annamaria Bianchi, Barbara Cuomo, Elvira Verduci, Francesca Atzeri, Francesca Ferrara, Giulia Brindisi, Giusy Romano, Mauro Calvani 20

immunologia

Le malattie del sistema endocrino e le immunodeficienze primitive: un'associazione da non sottovalutare

Francesca Conti, Giulio Maltoni 30

controversie in allergologia pediatrica

CONTROVERSIA 1: Allergia alimentare: nella terapia dell'allergia alimentare immunoterapia orale o dieta di eliminazione?

CONTROVERSIA 2: La dermatite atopica causa l'allergia alimentare?

Junior Member SIAIP 39

OPEN ACCESS

www.riaponline.it

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/. Nota dell'Editore: http://www.riaponline.it/la-riap/

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86 - Finito di stampare nel mese di marzo 2019 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 1

editoriale

In questo editoriale, il primo del 2019, vogliamo innanzitutto ricordare a tutti i Soci che si terrà dal 16 al 18 maggio prossimo, a Milano, il XXI Congresso della nostra Società. Già il titolo del Congresso "Il Futuro che avanza" mette in luce gli obiettivi che si vuole ottenere: dalle conoscenze e dall'esperienza scientifica conseguita ad oggi, si desidera proporre percorsi diagnostici e terapeutici per il prossimo futuro sempre accompagnati da evidenze cliniche di validità.
Il programma prevede anche corsi pratici "a numero chiuso" il cui obiettivo è quello di condividere percorsi diagnostico-terapeutici innovativi e creare un aggiornamento efficace.
"Il Futuro che avanza" significa anche valorizzare i giovani che si accostano alla Pediatria ma soprattutto a quelli che sembrano voler proseguire i loro studi sul tema di malattie allergiche e immunologiche.
All'interno di questo numero segnaliamo un interessante lavoro coordinato da Umberto Pelosi sul microbioma polmonare: la dimostrazione che i polmoni non sono sterili, ma che esiste nei soggetti sani un microbiota polmonare caratterizzato dalla presenza di batteri, funghi e virus è legato alla innovazione di recenti indagini strumentali. Caratterizzano questo microbiota una bassa densità di elementi ma un'elevata diversità delle colonie batteriche. Come avviene in altri apparati, con cui si verificano scambi di informazioni, il microbiota polmonare si determina nei primi anni di vita e si modifica con l'età, la dieta, l'ambiente di vita e l'utilizzo di antibiotici.
Il lavoro del gruppo di Giovanni Pajno "l'allergia alimentare si può curare" mette in evidenza le diverse metodiche di immunoterapia che sono state avanzate per trovare una soluzione ad un problema complesso e di forte impatto per la qualità di vita dei pazienti come l'allergia alimentare. Abbiamo buone speranze anche se ancora il percorso non è completato.
Si collega con questo argomento il lavoro a cura della Commissione Allergie Alimentari, coordinata da Mauro Calvani, su "esofagite eosinofila: una possibile complicanza della immunoterapia orale per alimenti". Quest'ultimo è un approccio terapeutico recente che deve ancora definire modalità e soprattutto effetti indesiderati. Sono importanti alcuni consigli che devono far parte del protocollo prima di iniziare un'immunoterapia orale per alimenti: a) informarsi se il paziente ha una storia di sintomi gastrointestinali; b) informare il paziente e la famiglia del possibile rischio di sviluppare un'esofagite eosinofila; c) monitorare il paziente durante tutto il periodo di trattamento, sia nella fase di induzione e che in quella di mantenimento.
Anche la RIAP vuole evidenziare la presenza dei Junior Member SIAIP. In questo numero e anche nel prossimo ospitiamo il contributo che loro hanno dato a un recente Convegno "Incontri e Controversie in Immuno-Allergologia Pediatrica", tenutosi alle Terme di Comano a settembre 2018.
Gli organizzatori, Ermanno Baldo e Elio Novembre hanno voluto coinvolgere i Junior Member in vere e proprie relazioni. Da questi incontri sono scaturite brevi relazioni che ci è sembrato interessante ospitare nella rivista.

Buona lettura e vi aspettiamo numerosi a Milano per condividere insieme novità scientifiche e anche rafforzare quel rapporto di amicizia e stima che ha sempre costituito un valore aggiunto della nostra Società.

Gian Luigi, Giampaolo e Salvatore

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 2-12

pneumologia

Il microbiota polmonare

Umberto Pelosi[1]
Cristina Solinas[2]
Stefania Arasi[3]
Simona Barni[4]
Davide Caimmi[5,6]
Pasquale Comberiati[7]
Lucia Diaferio[5,8]
Carla Mastrorilli[9]
Francesco Paravati[10]

[1] già Direttore UOC Pediatria Iglesias; [2] UOS di Neonatologia Ospedale SS Trinità, Cagliari; [3] UO Allergologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma; [4] SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze, [5] Unità di Allergologia, CHU de Montpellier, France; [6] Sorbonne Université, UMR 1136, IPLESP, Equipe EPAR, Paris, France; [7] Allergologia Pediatrica, Università di Pisa; [8] UOC "B. Trambusti", Università Aldo Moro, Bari; [9] UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale delle Grazie, Matera; Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Parma; [10] UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

Parole chiave: ***microbiota, sistema immune, asse intestino-polmone, asma, fibrosi cistica, BPCO***

Corrispondenza

Francesco Paravati
UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone
E-mail: paravati.f@tiscali.it

Abstract

Le nuove modalità di indagine hanno permesso di dimostrare che i polmoni non sono sterili, ma che esiste nei soggetti sani un microbiota polmonare caratterizzato dalla presenza di batteri, funghi e virus. Nei soggetti normali esso presenta una bassa densità ed una elevata diversità delle colonie batteriche, differentemente da quanto si osserva in condizioni patologiche (asma, fibrosi cistica, broncodispalsia polmonare, BPCO), nelle quali si osserva un aumento di determinati germi e la riduzione di altri. Il microbiota polmonare si determina nei primi anni di vita e si modifica con l'età, la dieta, l'ambiente di vita e l'utilizzo di antibiotici. Le modificazioni precoci del microbiota sia intestinale che polmonare possono favorire nell'età successive l'insorgenza di wheezing e di asma. Particolarmente importante è l'interconnessione tra microbiota polmonare e microbiota intestinale. È ormai noto che esista uno scambio di informazioni immunologiche tra i due apparati e la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare in determinate condizioni.

Introduzione

Per lungo tempo si è seguito il principio secondo cui i polmoni del soggetto sano fossero sterili e che potessero essere colonizzati solo in occasione di malattie polmonari. Questa convinzione scaturiva da alcuni errori concettuali:

a. limiti dei test di identificazione microbiologica;
b. metodi di prelevamento del campione (elevato rischio di contaminazione del campione con germi provenienti dalle alte vie utilizzando lo studio dell'espettorato e del materiale prelevato con la broncoscopia);
c. naturale contaminazione delle basse vie aeree da parte di materiale inalato [1].

Tale errata credenza aveva condotto all'esclusione del polmone dal Microbioma Human Project [2]. Solo successivamente a partire dal 2010, numerosi studi (Fig. 1) hanno evidenziato, grazie alle nuove tecniche di investigazione del DNA e del RNA, che il polmone dei soggetti sani non è sterile, ma è colonizzato da numerosi microorganismi: batteri, virus, funghi (Fig. 2) [3-5]. Queste nuove modalità di indagine hanno permesso di identificare diverse specie di batteri: 1) a livello di Phylum: *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Proteobacteria*; 2) a livello di genere: *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di piccole quantità di potenziali patogeni come l'*Haemophilus*; e 3) nel caso dei funghi: *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillum* e *Eurotium* (Tab. I) [4]. I polmoni non presentano un habitat simile in tutte le sue componenti (bronchi, bronchioli, alveoli) e, pertanto, la composizione del microbiota polmonare dipende da una moltitudine di fattori, alcuni di particolare importanza quali: 1) immigrazione microbica (microaspirazione, inalazione di microorganismi, dispersione diretta mucosale), 2) eliminazione microbica (tosse, clearance mucociliare, immunità innata ed adattiva), 3) condizioni di accrescimento regionale (disponibilità nutrizionali, temperatura, tensione di O2, competizione microbica locale, concentrazione ed attività delle cellule infiammatorie) (Fig. 3) [6]. Il bilanciamento di questi fattori ed in particolare dei primi due, viene tutt'ora considerato l'elemento chiave della composizione del microbiota polmonare nei soggetti

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

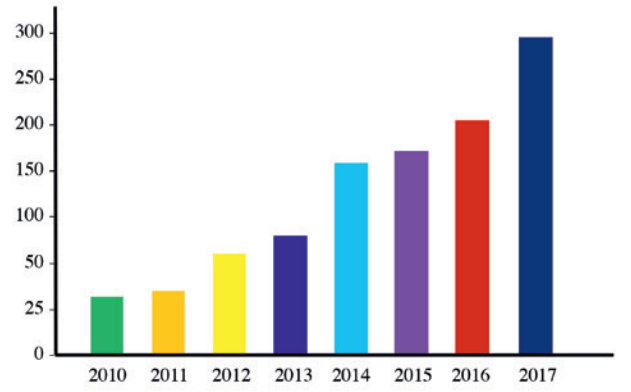

Figura 1. Microbiota polmonare: numero di pubblicazioni per anno.

Tabella I. Composizione del microbiota polmonare nel soggetto sano.

Phylum	*Bacteroides*	*Firmicutes*	*Proteobacteria*
Genere	*Prevotella*	*Veillonella*	*Pseudomonas*
			Haemophilus
	Bacteroides	*Streptococcus*	*Moraxella*
		Staphylococcus	*Neisseria*
			Acinobacter

sani. I fattori locali nel soggetto sano determinano un ambiente sfavorevole alla crescita dei batteri ed alla loro moltiplicazione, al contrario quando l'ambiente si modifica creando delle entità ben delimitate (nicchie), viene favorita la moltiplicazione dei germi e l'insorgenza di patologie che molto spesso possono cronicizzare [1]. Fattori di minore importanza sono rappresentati da: genetica dell'ospite, ambiente di vita, eterogenicità spaziale nei diversi distretti polmonari in rapporto all'anatomia dell'apparato respiratorio [7-9], utilizzo di farmaci, in particolare di antibiotici, antiinfiammatori non steroidei e corticosteroidi [10]. L'uso improprio di questi farmaci può determinare significative alterazioni del microbiota: 1) ritorno alla composizione origi-

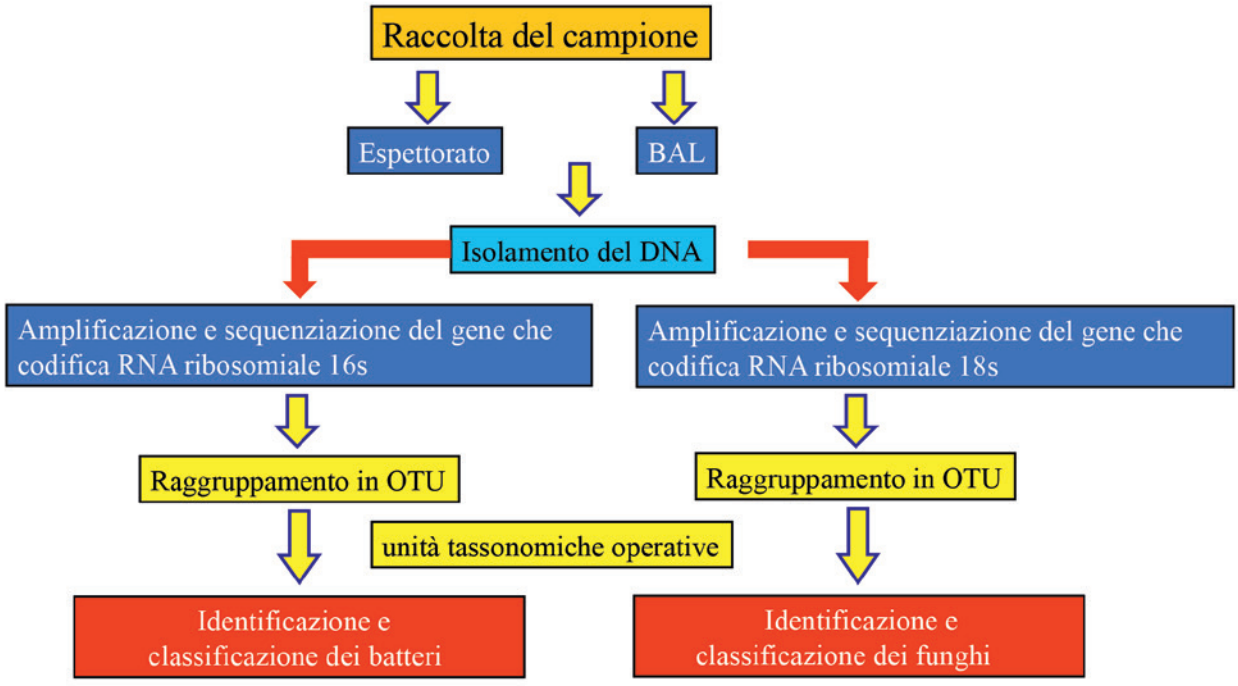

Figura 2. Nuovi metodi di indagine.

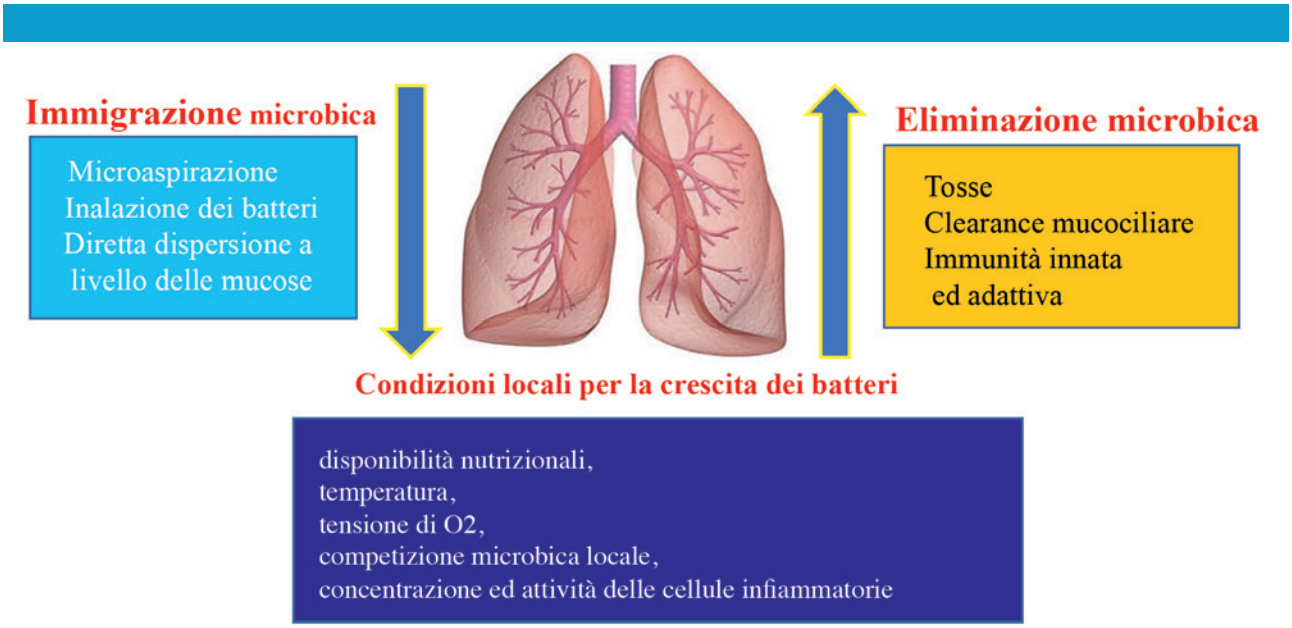

Figura 3. Fattori che regolano il microbiota polmonare.

nale (resilienza), 2) alterazione permanente simile dal punto di vista funzionale (reduttanza), 3) alterazione permanente sia nella composizione che nella funzione. Particolarmente importante è la composizione e la funzione del microbiota polmonare in epoca neonatale. Oggi vi sono diverse evidenze quali il riscontro di batteri nella placenta [11], nel liquido amniotico [12], nelle membrane fetali e nel sangue cordonale, che dimostrano che il microbiota polmonare è presente già alla nascita, confutando la convinzione che l'ambiente fetale fosse sterile. Sin dai primi giorni di vita sono state rilevate comunità microbiche nella cavità orale e nasofaringea dei neonati a termine (stafilococchi, streptococco e moraxella) e nel tratto respiratorio dei neonati pretermine intubati (proteobacteria) [13]. La composizione, inoltre, sembra essere influenzata oltre che dalle caratteristiche anatomiche del polmone anche da altri fattori quali la modalità del parto (cesareo o naturale) [14], dal tipo di alimentazione (seno o formula) [15], utilizzo di antibiotici nelle prime settimane di vita, fattori ambientali (vivere in fattorie, numero di fratelli, presenza di animali domestici, fumo di sigaretta) [16]. Il microbiota polmonare si modifica con l'età e con le variazioni della funzionalità respiratoria (Fig. 4).

Asse intestino-polmone

Un altro aspetto particolarmente importante sulla funzione del microbiota polmonare è rappresentato dall'influenza del microbiota intestinale. L'osservazione che il microbiota polmonare è assai simile a quello dell'orofaringe convalida il concetto che materiale proveniente dalla bocca colonizzi le vie respiratorie dei soggetti sani attraverso il meccanismo della microaspirazione e che una parte dei microorganismi presenti nel polmone derivi da una migrazione di germi a partire dall'intestino [17]. I Phila predominanti nel polmone sono i *Bacteroides* ed i *Firmicutes*, che allo stesso tempo sono presenti anche tra i principali microorganismi che caratterizzano il microbiota intestinale. Oggi viene attribuito al microbiota intestinale, oltre questo effetto diretto sulle basse vie aeree, la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare attraverso una sua diretta immunomodulazione [18]. È stato ipotizzato che il microbiota intestinale possa modulare l'attività immunologica di quello polmonare per mezzo di differenti meccanismi: 1) produzione di ligandi batterici (lipopolisaccaridi), 2) produzione di metaboliti batterici (SCFAs), 3) migrazione di cellule immunitarie, in parti-

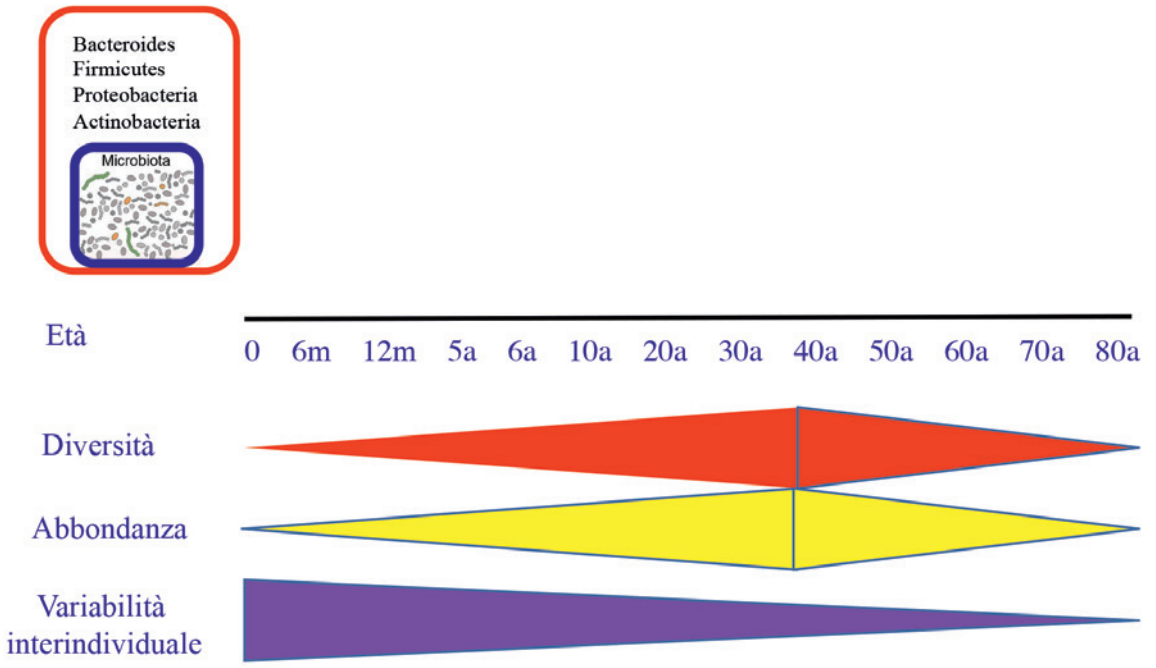

Figura 4. Modificazioni del microbiota polmonare nel corso della vita.

colare T-cellule al polmone attraverso il torrente circolatorio (Fig. 5). I lipopolisaccaridi (LPS) sono in grado di legarsi ai TLR presenti sulla mucosa intestinale determinando l'attivazione delle cellule dendritiche che promuovono l'attivazione di varie cellule T, in particolare dei T-reg, T-h17, Th1 che migrano successivamente al polmone. I metaboliti batterici SCFAs agiscono direttamente sul fattore NFkB riducendo la produzione di TNF-α e determinando la downregulation dei PRRs con conseguente riduzione della produzione di citochine infiammatorie. Diversi studi condotti su modelli murini hanno confermato la stretta connessione tra microbiota intestinale e polmonare: a) l'esaurimento del microbiota intestinale determina una grave polmonite che si attenua con il ripristino della normale flora microbica, b) ceppi specifici di *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Clostridium* determinano un aumento delle cellule T-reg, c) un esopolisaccaride prodotto dal *Bifidobacterium* longum appare in grado di reprimere la risposta infiammatoria dell'ospite sopprimendo la produzione di Th17 nell'intestino e nel polmone. Il ruolo del microbiota polmonare nella storia delle malattie respiratorie non è ad oggi completamente definito; un ruolo immunitario fondamentale è svolto dalle cellule epiteliali respiratorie che costituiscono una interfaccia tra microbiota ed ambiente esterno e contribuiscono al mantenimento dell'equilibrio tra componenti microbici e ospite [19-21].

Fattori che influenzano la diversità del microbiota ed il rischio di malattia polmonare

Recenti studi hanno evidenziato come l'integrità della composizione e la corretta maturazione del microbiota nel primo periodo della vita possano influenzare la prevenzione nei confronti di alcune malattie polmonari o possano, nel caso di una sua alterazione, provocare diversi stati patologici [22]. Nel primo periodo della vita i segnali codificati dal microbiota sia intestinale che polmonare sono essenziali per indirizzare la maturazione delle cellule dell'epitelio delle vie aeree ed influenzare la maturazione del sistema immunitario.

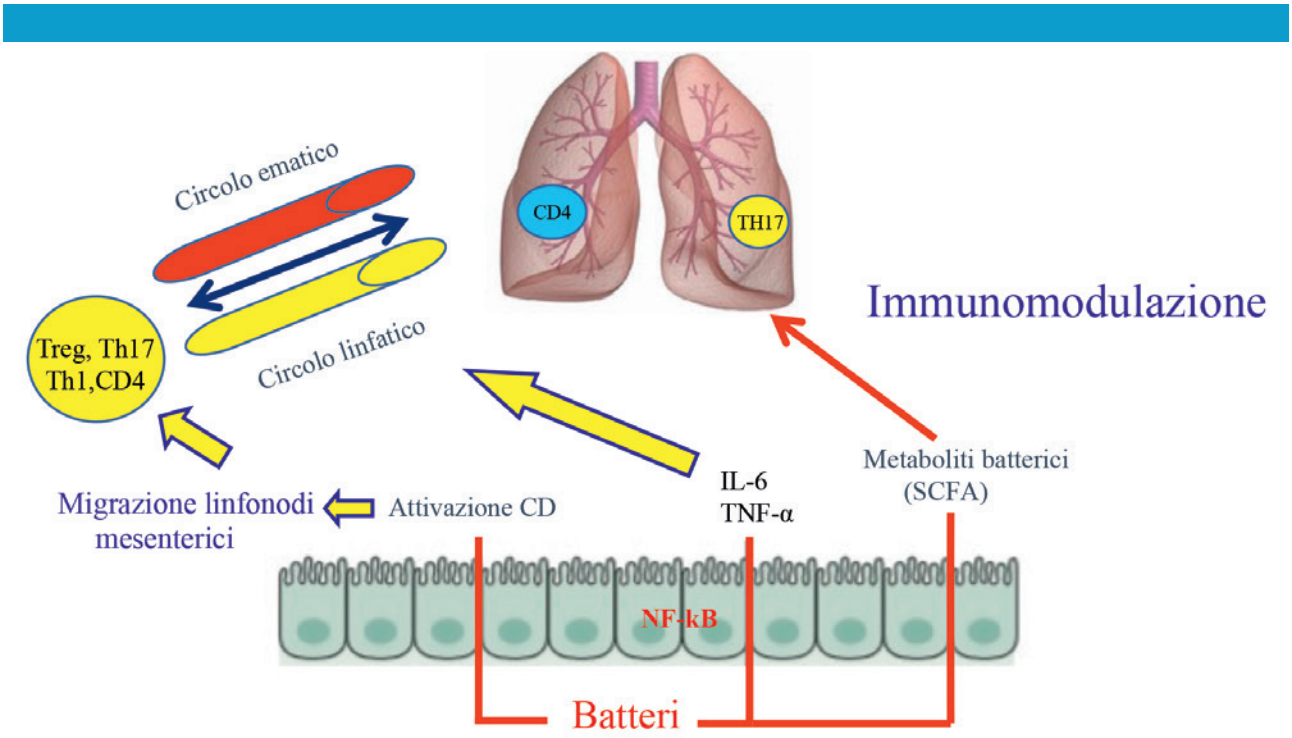

Figura 5. Asse intestino-polmone: immunomodulazione.

Diversi fattori possono aumentare o diminuire il rischio di comparsa di una malattia polmonare:

1. modalità di parto;
2. ambiente di vita e dieta;
3. esposizione ad antibiotici.

Modalità di parto

I nati da parto cesareo presentano un microbiota intestinale ricco di *Staphylococcus* e *Streptococcus* simile al microbiota cutaneo della madre, questa composizione è associata ad un elevato rischio di malattie allergiche ed asma [23].

I nati da parto per via vaginale hanno un microbiota intestinale ricco di Lactobacillus spp e Clostridi e mostrano un ridotto rischio di asma. I Clostridi spp inducono lo sviluppo di cellule T-reg ad azione antiinfiammatoria che sono fondamentali per la tolleranza nei confronti degli allergeni inalati poiché sopprimono l'attività infiammatoria dei CD4 Th [24].

Ambiente di vita e dieta

Numerosi studi hanno confermato l'ipotesi che la precoce esposizione a microorganismi fosse protettiva nei confronti dell'insorgenza di asma e malattie allergiche (ipotesi igienica) [25].

L'ambiente svolge un ruolo importante sulla educazione del sistema immune del polmone ed in particolare l'esposizione nei primi mesi di vita a determinati batteri indirizza l'attività immunologica del bambino. È stato dimostrato che una colonizzazione microbica aberrante nell'intestino può essere causa di una disbiosi con carenza di microorganismi essenziali per lo sviluppo e il mantenimento del sistema immunitario. Diversi studi condotti su modelli animali hanno dimostrato la correlazione della precoce disbiosi del microbiota intestinale e il rischio di malattie allergiche e polmonari (Fig. 6) [26-28]. L'inoculazione su topi alla nascita di *Clostridium IV* e XIV formanti spore determina una significativa riduzione della concentrazione delle IgE circolanti, differentemente da quanto avviene in topi adulti, riducendo il rischio di allergia [29].

La presenza nel microbiota intestinale di elevati livelli fecali di *Clostridium difficilis* all'età di un mese si associa ad un elevato rischio di eczema e asma all'età di 6-7 anni. La riduzione transitoria durante i primi 100 giorni di vita di *Veillonella* e *Faecali bacterium*

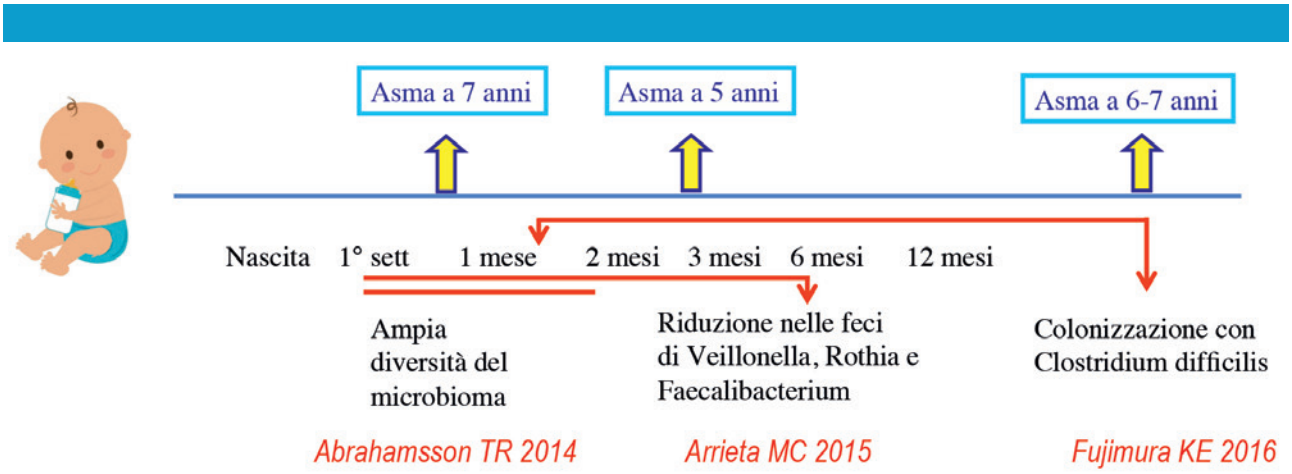

Figura 6. Microbiota intestinale e rischio di malattie respiratorie.

prausnitzii correla con un aumentato rischio per asma, cosi come la colonizzazione con *Bacteroides fragilis*. Un ruolo particolarmente importante, come precedentemente affermato, è rappresentato dall'ambiente di vita nel primo periodo della vita che è dimostrato avere un effetto protettivo nell'età successive nei confronti dello sviluppo di allergia e malattie respiratorie. In particolare numerosi studi hanno confermato che abitare in fattorie [30] [31], crescere con la presenza in casa di cani [32], esposizione ad alti livelli di endotossine, alimentazione al seno [33] e consumo di latte non pastorizzato [34] favoriscono una significativa protezione nell'età successive nei confronti dell'insorgenza di sensibilizzazione allergica e di asma.
L'alimentazione al seno favorisce la crescita di *Lactobacilli* e *Bifidobacteria* che svolgono un ruolo protettivo favorendo il bilanciamento Th1/Th2. La presenza di abbondanti quote di oligosaccaridi e acidi grassi nel latte materno sembra svolgano un effetto protettivo riguardo l'insorgenza di asma e allergie in quanto possono modificare la composizione del microbiota intestinale e la sua funzione immunitaria mediante la attivazione di cellule T-reg. Una dieta ricca di fibre aumenta il numero di *Bacteroides* e *Actinobacteria* e riduce la quota di *Firmicutes* e *Proteobacteria*, questo cambiamento del microbiota intestinale determina la produzione di acidi grassi a corta catena (acetatopropionato e butirrato) che modulano la risposta immunitaria a livello polmonare (riduzione dei Th-2 e degli eosinofili) [35].

Esposizione ad antibiotici

Molti studi hanno evidenziato che la somministrazione di antibiotici aumenta il rischio di insorgenza di asma e allergia determinando una disbiosi del microbiota (Tab. II) [36-38]. Il rischio è inversamente correlato all'età di esposizione e al numero e tipo di antibiotico. La somministrazione in età precoce es. in gravidanza e/o nel neonato è associata ad una severa infiammazione delle vie aeree ed allergia alle proteine del latte.

Tabella II. Associazione tra esposizione precoce ad antibiotici e rischio di asma.

Età di esposizione	Asma	Autore
Primi 2 anni	5 anni	Yamamoto-Hanada K, et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017
Primi 12 mesi	6 anni	Yoshida S, et al. Pediatr Allergy Immunol, 2018
Prima settimana	12 anni	Stromberg CF, et al. Acta Paediatr, 2018

Microbiota e malattie polmonari

Molti studi su modelli animali hanno evidenziato che la popolazione batterica aumenta nel polmone nelle prime 2 settimane di vita caratterizzando l'acquisizione del microbiota polmonare. Appare evidente che il primo periodo della vita sia fondamentale sia in senso positivo (protezione) che negativo (danno) (Fig. 7). Come già sottolineato è noto che la composizione del microbiota polmonare sia assai labile in quanto regolata da 2 fattori principali: immigrazione dei germi e loro eliminazione e che la salubrità del microbiota dipenda dal loro equilibrio [39-41]. I polmoni sono particolarmente vulnerabili, in quanto comunicano direttamente con l'ambiente esterno, e l'esposizione a microorganismi, allergeni, pollutanti possono alterare la composizione del microbiota. Le malattie respiratorie alterano l'equilibrio immigrazione/eliminazione poiché i germi inalati trovano nel polmone un habitat più favorevole al loro sviluppo e una ridotta efficacia dei fattori che regolano la loro eliminazione. Le malattie polmonari determinano una disbiosi a carico del microbiota, inefficacia dei meccanismi della eliminazione dei germi (tosse, clearance mucociliare), alterazioni a carico della struttura delle vie aeree (bronchi, bronchioli, alveoli), cambiamenti della viscosità del muco, del pH, della tensione di O2, della ventilazione e della perfusione della membrana alveolo-capillare. Queste modificazioni facilitano la formazione di nicchie che favoriscono la crescita e l'aumento dei comuni commensali anaerobici (Prevotella e Veillonella); questi germi sono in grado di indurre una infiammazione a carico delle vie aeree, sostenuta da linfociti e neutrofili. È quindi possibile che si crei un circolo vizioso tra disbiosi del microbiota, infiammazione e danno polmonare. Si ipotizza, quindi, che il microbiota polmonare così modificato perda la sua capacità di protezione e possa svolgere un potenziale ruolo nella patogenesi delle malattie croniche polmonari, ovvero nell'asma, fibrosi cistica, pneumopatia cronica ostruttiva, broncodisplasia, fibrosi polmonare idiopatica.

Asma

L'asma è una malattia eterogenea caratterizzata da diversi fenotipi sulla base dei caratteri della infiammazione [42]. Ad oggi sono meglio conosciute la composizione del microbiota e la sua associazione con le espressioni cliniche e le influenze immunologiche della malattia. Il microbiota dei pazienti con asma è caratterizzato da una aumentata crescita di *Proteobacteria* ed un incremento della popolazione di *Streptococci* (*Haemophilus*) e di *Moraxella catarralis* [43]. I diversi studi condotti su coorti di soggetti asmatici hanno evidenziato che: a) il microbiota dei soggetti asmatici mostra un evidente aumento dei

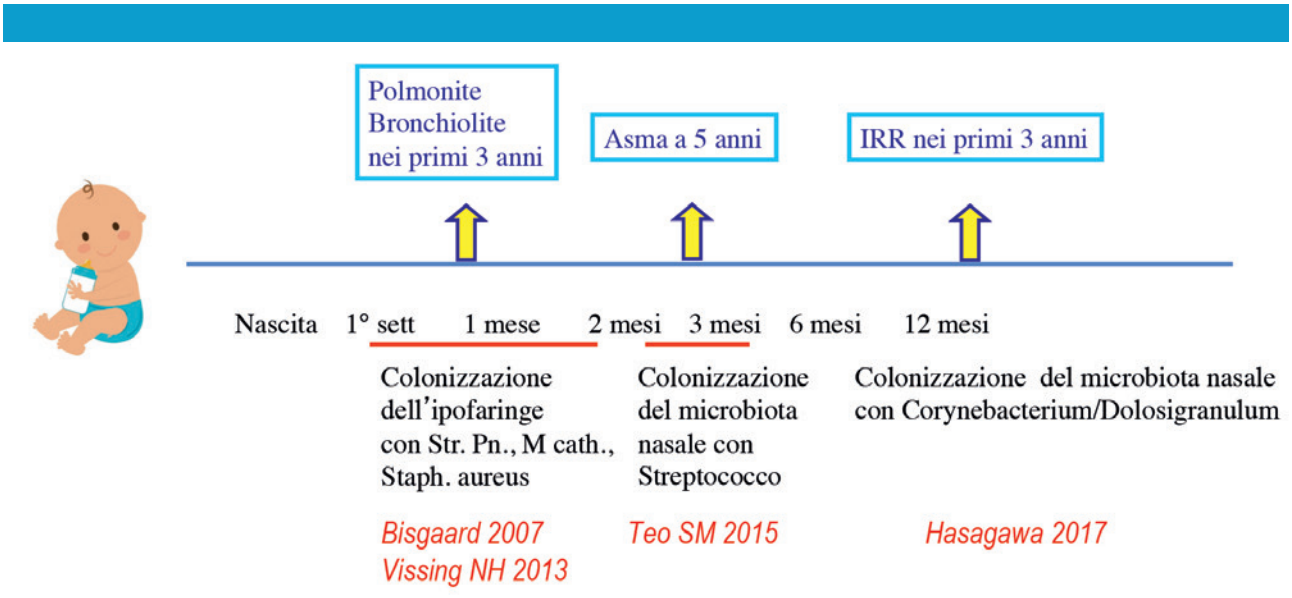

Figura 7. Microbiota polmonare e rischio di malattie respiratorie.

Proteobacteria non rilevabile nei soggetti sani, b) il microbiota varia in rapporto alla gravità della malattia [44], c) è differente in rapporto al fenotipo ed al tipo di infiammazione [45]. In primo luogo è stato osservato che in pazienti con asma severa è presente una bassa diversità delle popolazioni batteriche e che in particolare la presenza nel microbiota di *Firmicutes* specialmente *Streptococci* e *M. catarralis* è associata a una asma di maggiore durata, ad una ostruzione severa, ad una infiammazione neutrofila ed aumento di produzione di IL-18 [44 46 47]. In pazienti con asma lieve si è osservata una ampia diversità delle popolazioni batteriche, dei *Proteobacteria* (*Sphingomonadacee*, *Nitrosomonadacee*, *Oxalobacteracee*) ed una associazione inversa con la ipereattività bronchiale [48]. Diversi studi sottolineano il concetto che specifiche comunità batteriche sono associate al fenotipo neutrofilo, eosinofilo e al fenotipo Th2-elevati [49]. Recentemente Turturice et al. [50] hanno identificato due diversi fenotipi in soggetti con asma allergica intermittente e lieve/moderata denominati AP1 e AP2 che presentavano due distinti profili di infiammazione e di composizione del microbiota. Il fenotipo A1 era associato ad una asma lieve con valori normali di funzionalità respiratoria, un profilo immunologico caratterizzato da una ridotta concentrazione di citochine (IL-17F, G-CSF, IFN–γ), ed un microbiota ricco di *Enterococcus*, mentre il fenotipo AP2 presentava un'asma più grave, una riduzione dei parametri spirometrici, in particolare del FEV1, un aumento delle citochine proinfiammatorie TNF-α e MIP-1β ed un aumentato numero di *S. pneumoniae*. Questi dati confermano ulteriormente il concetto che il microbiota polmonare può variare rapidamente in funzione della noxa patogena e del profilo immunologico. Un altro aspetto importante nelle modificazioni del microbiota polmonare nell'asma è legato alla terapia della malattia ed in particolare all'utilizzo di corticosteroidi per os e per via inalatoria [51 52]. Si ritiene che i corticosteroidi possano: a) modificare la risposta immune dell'ospite inducendo la acquisizione della patogenicità da parte di alcuni microorganismi che popolano il microbiota, b) favorire la crescita di determinati germi, in particolare di *Pseudomonas* e la riduzione di altri come la Prevotella. Sembra inoltre che alterazione del microbiota con presenza di numerose colonie di *H. parainfluenzae* possa modificare la stessa risposta ai corticosteroidi, inducendo nei macrofagi una corticoresistenza [53].

Fibrosi cistica

Come nell'asma anche nella fibrosi cistica si osserva una significativa disbiosi a carico del microbiota polmonare. Come è ben noto la malattia determina una significativa alterazione delle strutture delle piccole vie aeree in particolare a carico delle porzioni più distali. L'ipersecrezione di muco, l'alterazione della clearance muco-ciliare determinano uno stato di infiammazione cronica che conduce ad un danno a carico della struttura polmonare e ad una colonizzazione polimicrobica cronica favorita dalle ridotte difese immunitarie [54]. La composizione del microbiota varia con l'età e la progressione della malattia, le diversità delle popolazioni diminuiscono con l'età e la severità (Fig. 8) [55 56]. I patogeni maggiormente presenti in tutte le età sono la *P. aeruginosa* e lo *S. aureus* [56]. Gli studi in soggetti con fibrosi cistica hanno mostrato che non vi sono significative variazioni del microbiota durante le esacerbazioni e nei periodi di malattia stabile, ritenendo che le esacerbazioni si verifichino solo in occasione di uno stato di disbiosi significativa [57-59]. A conferma di questa ipotesi si è osservato in diversi trial clinici che la somministrazione di probiotici per via orale diminuisce il numero e la gravità delle esacerbazioni che a ragione vengono ritenute la causa principale della formazione delle bronchiectasie e della progressione della malattia, migliora i parametri di funzionalità respiratoria e riduce il numero delle ospedalizzazioni [60-62].

Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)

La pneumopatia cronica ostruttiva è una malattia caratterizzata da una persistente infiammazione a carico delle basse vie aeree, disfunzione dell'attività mucociliare, alterazione strutturali e funzionali a carico dei bronchi responsabili di una ostruzione non totalmente reversibile. Le frequenti esacerbazioni che si osservano nella malattia sono associate alla gravità ed alla progressione del danno delle strutture polmonari. Lo studio del microbiota polmonare, eseguito per mezzo della broncoscopia e delle biopsie polmonari ha evidenziato che i phyla maggiormente rappresentati sono i *Proteobacteria* (*Moraxella, Pseudomonas, Pasteurella*) e i *Firmicutes* [63 64]. La relativa abbondanza in *Proteobacteria* è associata alla maggiore severità della COPD. Le differenze nella colonizzazione (quantità e genere microbico) tra alte vie, bronchi ed alveoli osservate nella malattia, sono correlate alle diverse modalità di campionamento (sputo, BAL, biopsia) [65]. Un particolare aspetto della COPD è la progressione e la persistenza dell'in-

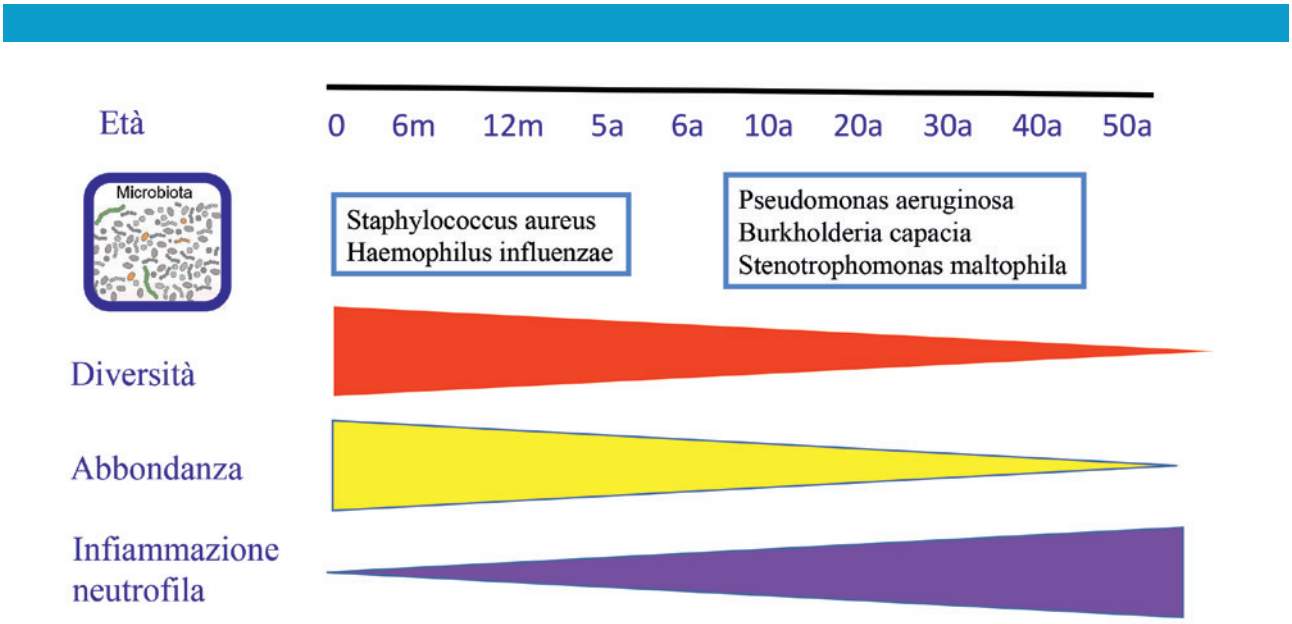

Figura 8. Modificazioni del microbiota polmonare nella fibrosi cistica.

fiammazione nonostante la terapia e la cessazione del fumo di sigaretta; oggi si ritiene che ciò possa essere una conseguenza dell'alterato equilibrio tra microbiota ed immunità innata [66 67]. Particolarmente interessante è il ruolo dei batteri riguardo alle esacerbazioni; queste sono associate ad un aumento dell'infiammazione, ad un più rapido declino della funzionalità respiratoria ed al peggioramento della malattia. I batteri maggiormente responsabili sono l'*H. influenzae*, la *M. catarralis*, lo *S. pneumoniae* [68] e la *P. aeruginosa* [69]. Il riscontro di questi stessi germi anche durante le fasi di stabilità della malattia non chiariscono l'esatto ruolo di questi per quanto riguarda le esacerbazioni.

Conclusioni

Il microbiota polmonare è un ambiente notevolmente dinamico all'interno del quale i germi si distribuiscono e si colonizzano in rapporto alle caratteristiche anatomiche del polmone, alla sua funzione di ventilazione, alle capacità di eliminazione ed alle condizioni ambientali locali di crescita. Le nuove modalità di indagine hanno permesso di identificare diverse specie di batteri residenti nelle basse vie aeree dei soggetti sani, in particolare *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Proteobacteria*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Fusobacteria* e *Streptococcus*, con la presenza di piccole quantità di potenziali patogeni come l'*Haemophilus*. Particolarmente importante è l'interconnessione tra microbiota polmonare e microbiota intestinale, validata dalla presenza nel microbiota polmonare di Phila comuni a quello intestinale. È ormai noto che esista uno scambio di informazioni immunologiche tra i due apparati e la possibilità di influenzare il comportamento funzionale del microbiota polmonare in determinate condizioni. Appare evidente che una disbiosi microbica del microbiota polmonare può contribuire alla insorgenza e alla progressione di diverse malattie respiratorie. Possibili modificazioni del microbiota sia polmonare che intestinale, soprattutto nelle prime epoche della vita, con l'utilizzo di diete specifiche, di determinati ambienti di vita, di supplementazione con probiotici, possono costituire un fattore protettivo per l'insorgenza e la progressione delle malattie respiratorie. Appare, inoltre, opportuno approfondire nel futuro le interazioni tra ospite e risposta immune al fine di ricercare nuovi interventi terapeutici in grado di modulare positivamente questa risposta.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. Thorax 2015;70:74-81.

2 Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. Nature 2007;449:804-10.

3 Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. Nat Rev Immunol 2014;14:827-35.

4 Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. Nat Rev Immunol 2014;14:405-16.

5 Mitchell AB, Oliver BG, Glanville AR. Translational aspects of the human respiratory virome. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:1458-64.

6 Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez, FJ, et al. The microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol 2016;78:481-504.

7 West JB. Regional differences in the lung. Chest 1978;74:426-37.

8 Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. Ann Am Thorac Soc 2015;12:821-30.

9 Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. MBio 2017;14;8.

10 Zhao J, Murray S, Lipuma JJ. Modeling the impact of antibiotic exposure on human microbiota. Sci Rep 2014;4:4345.

11 Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014;6:65-237.

12 DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. Semin Fetal Neonatal Med 2012;17:2-11.

13 Gallacher DJ, and Kotecha S. Respiratory microbiome of newborn infants. Front Pediatr 2016;23;4:10.

14 Rusconi F, Zugna D, Annesi-Maesano I, et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European birth cohorts. Am J Epidemiol 2017;185:465-73.

15 Bokulich N, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med 2016;8:343-43.

16 Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. N Engl J Med 2011;364:701-9.

17 Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. MBio 2015;6:e00037.

18 Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front Microbiol 2015;6:1085.

19 Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease. Ann Am Thorac Soc 2015;12(Suppl 2):S150-6.

20 Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. Mucosal Immunol 2017;10:299-306.

21 Faner R, Sibila O, Agustí A, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. Eur Respir J 2017;49:1602086.

22 Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Homeostasis and its Disruption in the Lung Microbiome. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2015;309:L1047-55.

23 Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spiryda L, et al. The neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric Outcomes. Neonatology 2018;114:103-11.

24 Krzych-Fałta E, Furmańczyk K, Lisiecka-Biełanowicz M, et al. The effect of selected risk factors, including the mode of delivery, on the development of allergic rhinitis and bronchial asthma. Postepy Dermatol Alergol 2018;35:267-73.

25 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989;299:1259-60.

26 Abrahamsson T, Jakobsson H, Andersson A, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy 2014;44:842-50.

27 Arrieta M, Stiemsma L, Dimitriu P, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med 2015;7:307ra152.

28 Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. Nat Med 2016;22:1187-91.

29 Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science 2011;331:337-41.

30 Schuijs MJ, Willart MA, Vergote K, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. Science 2015;349:1106-10.

31 Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. N Engl J Med 2016;375:411–21.

32 Fall T, Ekberg S, Lundholm C, et al. Dog characteristics and future risk of asthma in children growing up with dogs. Sci Rep 2018;8:16899.

33 Oddy WH. Breastfeeding, Childhood asthma, and allergic disease. Ann Nutr Metab 2017;70(Suppl 2):26-36.

34 Loss G, Depner M, Ulfman LH, et al. Consumption of unprocessed cow's milk protects infants from common respiratory infections. J Allergy Clin Immunol 2015;135:56-62.

35 Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med 2014;20:159-66.

36 Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:54-8.

37 Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, et al. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: a retrospective cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:490-5.

38 Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, et al. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age. Acta Paediatr 2018;107:1798-804.

39 Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N Engl J Med 2007;357:1487-95.

40 Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. Cell Host Microbe 2015;17:704-15.

41 Hasegawa K, Mansbach JM, Ajami NJ, et al. The relationship between nasopharyngeal CCL5 and microbiota on disease severity among infants with bronchiolitis. Allergy 2017;72:1796-800.

42 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.

43 Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One 2010;5:e8578.

44 Huang YJ, Nariya S, Harris JM, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. J Allergy Clin Immunol 2015;136:874-84.

45 Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in severe asthma are associated with distinct airway microbiology. J Allergy Clin Immunol 2018;141:94-103.

46 Simpson JL, Daly J, Baines KJ, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma. Eur Respir J 2016;47:792-800.

47 Wood LG, Simpson JL, Hansbro PM, et al. Potentially pathogenic bacteria cultured from the sputum of stable asthmatics are associated with increased 8-isoprostane and airway neutrophilia. Free Radic Res 2010;44:146-54.

48 Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;127:372-81.

49 Durack J, Boushey HA, Huang YJ. Incorporating the airway microbiome into asthma phenotyping: Moving toward personalized medicine for noneosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 2018;141:82-3.

50 Turturice BA, McGee HS, Oliver B, et al. Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction. PLoS One 2017;20;12:e0184566.

51 Denner DR, Sangwan N, Becker JB, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1398-405.e3.

52 Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. J Allergy Clin Immunol 2017;140:63-75.

53 Goleva E, Harris JK, Robertson CE, et al. Airway microbiome and responses to corticosteroids in corticosteroid-resistant asthma patients treated with acid suppression medications. J Allergy Clin Immunol 2017;140:860-62.

54 Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet 2016;388:2519-31.

55 Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. Thorax 2017;72:1104-12.

56 Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. PLoS One 2010;5:e11044.

57 Renwick J, McNally P, John B, et al. The microbial community of the cystic fibrosis airway is disrupted in early life. PLoS One 2014;9:e109798.

58 Brown PS, Pope CE, Marsh RL, et al. Directly sampling the lung of a young child with cystic fibrosis reveals diverse microbiota. Ann Am Thorac Soc 2014;11:1049-55.

59 Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184:75-81.

60 Zelaya H, Tsukida K, Chiba E, et al. Immunobiotic lactobacilli reduce viral-associated pulmonary damage through the modulation of inflammation coagulation interactions. International immunopharmacology 2014;19:161-73.

61 Neri LCL, Taminato M, Silva Filho LVRFD. A systematic review of probiotics for cystic fibrosis patients: moving forward. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:394-9.

62 Bruzzese E, Raia V, Ruberto E, et al. Lack of efficacy of Lactobacillus GG in reducing pulmonary exacerbations and hospital admissions in children with cystic fibrosis: a randomised placebo controlled trial. J Cyst Fibros 2018;17:375-82.

63 Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, et al. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. PloS One 2012;7:e47305.

64 Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:107380.

65 Cabrera-Rubio R, Garcia-Núñez M, Setó L, et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol 2012;50:3562-8.

66 Larsen JM, Steen-Jensen DB, Laursen JM, et al. Divergent pro inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota. PLoS One 2012;7:e31976.

67 Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, et al. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. Am J Respir Crit Care Med 2016;193:975-87.

68 Simpson JL, Baines KJ, Horvat JC, et al. COPD is characterized by increased detection of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and a deficiency of Bacillus species. Respirology 2016;21:697-704.

69 Millares L, Ferrari R, Gallego M, et al. Bronchial microbiome of severe COPD patients colonised by Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33:1101-11.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 13-19

L'allergia alimentare si può curare?

Fernanda Chiera[1]
Lucia Caminiti[2]
Giuseppe Crisafulli[2]
Giovanni B. Pajno[2]

[1] UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone; [2] UOS Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario G. Martino, Messina

Abstract

L'aumento della prevalenza dell'allergia alimentare ha favorito la ricerca e la sperimentazione clinica nel campo dell'immunoterapia allergene specifica (AIT) negli ultimi anni.
L'AIT consiste nella somministrazione di quantità crescenti dell'allergene in causa con lo scopo di indurre dapprima la desensibilizzazione all'alimento, che prevede l'esposizione regolare all'allergene.
Nelle fasi successive, la terapia potrebbe indurre la "post desensitization effectiveness", ossia il mantenimento dello stato di tolleranza, dopo un periodo di sospensione dell'assunzione dell'allergene.
L'AIT può esser condotta attraverso diverse modalità. Attualmente sono in fase di studio la somministrazione per via orale, sublinguale, epicutanea e sottocutanea di proteine allergeniche modificate, nonché di vaccini a DNA.

Parole chiave: ***allergia alimentare, immunoterapia, desensibilizzazione, tolleranza***

Introduzione

L'allergia alimentare costituisce un problema emergente di salute pubblica, interessando il 6-8% dei bambini e fino al 5% degli adulti che vivono nei paesi occidentali [1 2]. Attualmente, la gestione standard dell'allergia alimentare prevede la dieta di esclusione e il ricorso ai farmaci di emergenza in caso di reazione avversa. Nonostante una dieta di esclusione rigorosa, si stima che ciascun paziente presenti in media una reazione avversa ogni 1-4 anni, dovuta alla presenza di tracce nascoste di allergene o a fenomeni di contaminazione [3]. Negli USA l'allergia alimentare costituisce la causa più comune di anafilassi trattate in Pronto Soccorso Pediatrico e, tra gli allergeni in causa, l'arachide è responsabile del 50-60% di episodi fatali di anafilassi [4].
È noto che alcune allergie alimentari IgE mediate dell'età pediatrica, come quella al latte e all'uovo, presentino una maggiore probabilità di risoluzione spontanea rispetto ad altre forme (arachidi, frutta secca e molluschi).
Tuttavia, negli ultimi anni si è assistito ad alcuni cambiamenti nella storia naturale delle allergie alimentari.
Infatti recenti studi descrivono, in una buona percentuale dei soggetti esaminati, una persistenza dell'allergia al latte e all'uovo in adolescenza ed in età adulta [4]. Inoltre, le allergie alimentari presentano un impatto negativo sulla qualità di vita, sullo stato nutrizionale del bambino e amplificano i costi sanitari. Per questi motivi è auspicabile identificare altri approcci terapeutici efficaci per la cura delle allergie alimentari.
L'immunoterapia allergene specifica (AIT) è una strategia terapeutica attiva, potenzialmente indicata in quei pazienti affetti da allergie alimentari IgE mediate in cui la dieta di esclusione dell'alimento sia risultata inefficace o causi gravi limitazioni alla qualità di vita del soggetto. Essa consiste nell'esposizione ripetuta e ad intervalli regolari, ad un allergene, in quantità progressivamente crescenti, con lo scopo di indurre la desensibilizzazione e possibilmente la tolleranza verso l'alimento. L'AIT, inoltre, può favorire progressivamente l'incremento della quantità di alimento che il soggetto possa tollerare, prevenendo

Corrispondenza

Fernanda Chiera
UOC Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone
E-mail: fernandachiera@hotmail.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

i sintomi allergici e riducendo il rischio delle reazioni avverse potenzialmente pericolose per la vita.
Prima di avviare il protocollo terapeutico è opportuno confermare la diagnosi. Una chiara anamnesi di reazione avversa recente, IgE mediata, dopo ingestione dell'alimento scatenante in presenza di SPT e/o sIgE per l'allergene coinvolto è sufficiente per confermare la diagnosi. Nel caso in cui, invece, la diagnosi fosse poco chiara è necessario eseguire un test di provocazione orale (TPO). Il TPO può essere anche utile per stabilire la dose soglia di alimento in grado di evocare la reazione avversa, e conseguentemente decidere le quantità di alimento da somministrare durante l'AIT.
L'AIT può esser condotta per via orale (OIT), epicutanea (EPIT), sublinguale (SLIT) e sottocutanea (SCIT), ma costituisce un approccio terapeutico ancora sperimentale. In particolar modo, sono stati completati gli studi di fase 3 (NCT03211247, NCT02635776) riguardanti la OIT e la EPIT per il trattamento dell'allergia all'arachide. Inoltre, l'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha redatto recentemente le linee guida relative all'impiego dell'AIT per il trattamento dell'allergia alimentare [1].
L'AIT non è scevra da rischi e costi, deve esser condotta in un setting adeguato e da personale esperto, pertanto è fondamentale selezionare correttamente i soggetti candidati a questo tipo di intervento. L'età adeguata per avviare l'AIT è intorno ai 4-5 anni, ma la scelta viene condotta su base individuale [1].
Altri approcci di nuova generazione, in fase di studio, comprendono l'utilizzo di probiotici, proteine modificate, integratori a base di erbe cinesi, terapie biologiche e vaccini a DNA [5] (Tab. I).

Immunoterapia orale

L'OIT prevede l'ingestione quotidiana di un allergene, generalmente contenuto all'interno di un veicolo alimentare. I protocolli non sono univoci, possono prevedere un incremento rapido o lento della dose, fino a raggiungere una dose di mantenimento quotidiana compresa tra 300 e 4000 mg di proteine [6]. Le linee guida EAACI consigliano di considerare l'impiego dell'OIT per le forme persistenti di allergia alimentare al latte, all'uovo e all'arachide nei bambini a partire dall'età di 4-5 anni [1].
I trial condotti hanno evidenziato che la maggiorparte dei soggetti trattati raggiunge la desensibilizzazione, mentre la tolleranza o "post desensitization effectiveness", ossia la possibilità di assumere l'alimento senza presentare reazioni avverse, dopo un periodo in cui il soggetto non sia stato esposto all'allergene, è meno comune. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase 2 su AR101, un farmaco in polvere, il cui principio attivo è costituito da un estratto di farina di arachidi tostati e privati della parte lipidica. I risultati, pubblicati a marzo 2018, hanno documentato che il 79% dei soggetti riceventi il farmaco rispetto al 19% dei soggetti nel gruppo placebo abbia tollerato una quantità > 443 mg di proteine dell'arachide al challenge in doppio cieco contro placebo (DBPCFC), con sintomi lievi o assenti [7].
L'OIT è associata ad alte percentuali di reazioni avverse, la maggiorparte delle quali sono lievi; il sintomo più comunemente riportato è il dolore addominale. Le reazioni avverse gravi generalmente si registrano durante la fase di incremento della quantità di proteine allergeniche, tuttavia possono verificarsi in qualsiasi momento, anche dopo la somministrazione di una dose precedentemente tollerata. Anche l'esofagite eosinofila è stata documentata in alcuni studi, ma non si conosce la reale incidenza delle forme innescate dall'OIT [6]. Sono stati descritti alcuni cofattori (la somministrazione a stomaco vuoto, l'assunzione irregolare, le infezioni, l'esercizio fisico, l'uso di farmaci, le mestruazioni, un controllo non adeguato dell'asma o della rinite allergica) che aumentano il rischio di reazione avversa, soprattutto durante la fase di mantenimento dell'OIT, quando i bambini proseguono la terapia a casa [1]. In caso di reazione avversa, è opportuno modulare la quantità di proteine allergeniche da offrire in occasioni successive, generalmente in caso di reazioni lievi la dose rimane la stessa mentre nelle reazioni avverse gravi è opportuno ridurre la dose, considerare dei protocolli più lenti e/o una premedicazione (antistaminici, omalizumab). In caso di reazioni avverse locali e/o sistemiche frequenti è opportuno valutare la sospensione dell'OIT discutendone con il paziente e/o la famiglia.

Immunoterapia epicutanea

L'EPIT prevede l'applicazione di un piccolo patch sulla cute che rilascia l'allergene e viene sostituito circa ogni

Tabella I. Nuovi approcci terapeutici per la cura dell'allergia alimentare (da Dantzer et al., 2019 [2], mod.).

Terapia	Meccanismo immunologico	Benefici	Limiti	Commenti
OIT	La presentazione dell'antigene a livello della mucosa intestinale può condurre alla desensibilizzazione e alla tolleranza Si associa a cambiamenti nel fenotipo Th2	La maggiorparte dei pazienti che tollera la terapia può raggiungere la desensibilizzazione È possibile lo sviluppo della "post desensitization effectiveness"	I cambiamenti immunologici possono esser temporanei Si associa ad un'alta percentuale di reazioni avverse	È applicata sia per singolo allergene che multipli È proposta in associazione con vari adiuvanti Il prodotto AR101 per il trattamento dell'allergia all'arachide è in corso di revisione da parte della FDA
SLIT	Le cellule di Langherans presenti a livello della mucosa orale avrebbero un ruolo nel favorire l'induzione di linfociti T inibenti la reazione allergica Espone il sistema immunitario mucosale all'allergene nella sua forma intatta, prima che gli epitopi vengano modificati dalla digestione gastrica	Ben tollerata Produce una modesta desensibilizzazione	Rispetto all'OIT è meno efficace Gli effetti sulla tolleranza e/o"post desensitization effectiveness" sono poco chiari	Gli studi sono stati condotti in soggetti allergici all'arachide, latte, nocciola e frutta fresca
EPIT	L'antigene presentato attraverso la barriera cutanea è captato dalle cellule dendritiche con possibile desensibilizzazione Si associa a cambiamenti nel fenotipo Th2	Incrementa la dose-soglia di reazione Possiede un profilo di sicurezza migliore rispetto all'OIT e alla SLIT	Produce effetti modesti rispetto all'OIT o alla SLIT. Non vi sono dati riguardanti lo sviluppo di " post desensitization effectiveness"	Gli studi sono stati condotti per l'arachide e il latte È possibile che sia richiesta una prolungata applicazione sulla cute dei pazienti Il Viaskin patch per il trattamento dell'allergia all'arachide è stato presentato alla FDA per l'approvazione
Anti- IgE	Lega le IgE libere circolanti prevenendo l'interazione con le cellule effettrici e il cross-linking	Incrementa la dose-soglia di reazione In associazione all'OIT, può ridurre il tempo necessario a raggiungere la dose di mantenimento e le reazioni avverse	Posologia limitata dal peso corporeo, livello di IgE ed età	Trial clinici in numero limitato È stata studiata sia in monoterapia che in associazione all'OIT Non è una terapia alimento-specifica
Proteine modificate	Le proteine allergeniche sono modificate allo scopo di indurre la desensibilizzazione ma un minor rischio di reazioni IgE-mediate	È potenzialmente più sicura dell'immunoterapia con le proteine native	Studi limitati	Sono in fase di studio: • HAL-MPE1 estratto di arachide • mCYP per l'allergia al pesce • PVX108 peptide sintetico per l'allergia all'arachide
Vaccino a DNA	Favorisce l'induzione di una risposta Th1 e di tipo umorale in modelli murini	Studi di fase 1	È sicuro in modelli murini	Sono in corso studi di fase 1 su ASP0892 per il trattamento dell'allergia all'arachide

continua

Tabella I. *(segue)*

Integratore a base di erbe cinesi	In modelli murini produce una riduzione della risposta Th2 e riduce la degranulazione delle mastcellule e il rilascio di istamina	FAHF-2 in modelli murini previene l'anafilassi indotta da alimento e in aggiunta all'OIT riduce il numero degli eventi avversi Gli studi condotti su esseri umani non hanno mostrato efficacia clinica	Studi limitati Sembra avere un buon profilo di sicurezza	FAHF-2 è una associazione di 9 erbe cinesi utilizzate sia in monoterapia che in associazione all'OIT
Terapia adiuvante-OIT	Variabile in funzione dell'associazione	L'obiettivo è ridurre gli effetti avversi migliorando l'efficacia	Studi limitati	• Estratto di arachide in un involucro di nanoparticelle • FAHF-2 • Farmaci biologici • Probiotici

24 h. I protocolli iniziano con l'applicazione per un breve intervallo (poche ore al giorno) fino a raggiungere progressivamente 24 h/die. Il patch può contenere 50-500 μg di proteine alimentari.
L'EPIT è stata studiata per il trattamento delle allergie al latte e alle arachidi, si è dimostrata in grado di incrementare la dose soglia scatenante una reazione avversa, soprattutto nei bambini più piccoli, ma con efficacia più modesta rispetto all'OIT e alla SLIT. L'EPIT è ben tollerata, possiede un profilo di sicurezza migliore rispetto all'OIT e alla SLIT, gli effetti avversi più comunemente riportati son eritema locale ed eczema nel sito di applicazione [8].
Risultati promettenti sono stati ottenuti dagli studi sperimentali su Viaskin, patch per le arachidi. Gli studi di fase 2 hanno comparato due dosi di Viaskin (VP 100 mcg e VP 250 mcg) al placebo in un gruppo di bambini e giovani adulti. Dopo 1 anno di terapia, il 45,8% del gruppo VP100, il 48% del gruppo VP250 e il 12% del gruppo placebo hanno superato il DBPCFC con 5044 mg di proteine delle arachidi o con una dose 10 volte superiore rispetto a quella basale. L'efficacia del trattamento è stata maggiore nei pazienti di età < 11 anni [9]. Un secondo studio ha poi riportato che la dose di 100 mcg non fosse superiore rispetto al placebo [10].
Al momento attuale ci sono altri due studi in corso sul prodotto (NCT03013517, NCT03211247).
I risultati preliminari dello studio di fase 3 sul Viaskin 250 mcg hanno mostrato che il 35,3% dei pazienti ha risposto al trattamento immunoterapico dopo un anno rispetto al 13,6% del gruppo placebo, la differenza tra il braccio di trattamento e il gruppo placebo dello studio non ha soddisfatto i criteri statistici stabiliti dalla FDA, ma la compagnia produttrice ha richiesto ugualmente la licenza per il prodotto.
Probabilmente la necessità di applicare per molti giorni o mesi il patch sulla cute potrebbe limitarne in futuro l'utilizzo nella pratica clinica.

Immunoterapia sublinguale

La SLIT si esegue posizionando sotto la lingua per 2-3 minuti un estratto liquido contenente l'allergene alimentare, che in seguito verrà deglutito. Gli studi sulla SLIT hanno riguardato il latte, l'arachide, la nocciola e la frutta [11-14].
La dose di mantenimento è generalmente compresa tra 1 mg e 10 mg e limitata dalla concentrazione dell'estratto e dal volume. La SLIT è in grado di favorire una moderata desensibilizzazione, senza una "post desensitization effectiveness" a lungo termine. La terapia è ben tollerata, le reazioni avverse sono generalmente limitate al cavo orale [6].
È in corso uno studio di fase 1 su un estratto delle arachidi con adiuvante lipidico (SAR439794) per il trattamento dell'allergia alle arachidi. (NCT0343135).
In un altro studio recente è stato valutato l'impiego della SLIT con l'allergene ricombinante della betulla (rBetv1) o con l'allergene ricombinante maggiore della mela (rMal d1) per trattare l'allergia alla mela correlata al polline di betulla. Solo la SLIT con rMal d1 ha migliorato i sintomi dell'allergia alla mela [14].
Ci sono pochi studi che abbiano comparato la SLIT e l'OIT. I risultati hanno evidenziato che l'OIT consenta

di raggiungere incrementi più copsicui della quantità di allergene somministrato ma le reazioni avverse e quelle sistemiche, in particolare, sono più frequenti rispetto alla SLIT [11 12].
Attualmente la SLIT viene praticata con estratti derivati dall'alimento fresco, ma privi di una adeguata standardizzazione.

Immunoterapia sottocutanea

L'impiego della SCIT è limitato dall'alto rischio di reazioni avverse gravi. Gli studi sulla SCIT sono in atto focalizzati sull'impiego di varianti ipoallergeniche dell'estratto con ridotta reattività per le IgE ma con conservata immunogenicità. Uno studio recente condotto su modelli murini ha concluso che la variante ipoallergenica di Pru p 3 non costituisca una componente efficace nella SCIT per il trattamento dell'allergia alla pesca [15].
Sono in corso studi con la parvalbumina ricombinante ipoallergenica ed estratto modificato di arachide.
HAL-MPE1 è un estratto chimicamente modificato dell'arachide, adsorbito su idrossido di alluminio, per la somministrazione sottocutanea. Nel 2015 è stato condotto il primo studio in Danimarca che ha confermato la sicurezza del prodotto in 17 pazienti adulti [16].
Altri studi sono tuttora in corso negli USA e in Canada con lo scopo di valutare il profilo di sicurezza e la tollerabilità dell'estratto.

Terapia biologica

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG1 in grado di riconoscere e legare le IgE sieriche libere circolanti. Il farmaco è approvato per il trattamento dell'asma allergico e dell'orticaria cronica idiopatica, sebbene negli ultimi anni sia stato applicato, in aggiunta all'OIT, anche nella terapia delle allergie alimentari. Il trattamento anti-IgE è stato studiato per la prima volta come potenziale terapia per l'allergia alimentare impiegando una molecola simile (TNX-901) in grado di ridurre le reazioni avverse dose-correlate all'arachide.
Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che il trattamento concomitante con omalizumab durante la fase di escalation dell'OIT può favorire il rapido incremento della dose di proteine allergeniche e ridurre il rischio di reazioni avverse associate, anche in soggetti ad alto rischio. Questo approccio combinato, se confermato da ampi studi controllati in doppio cieco contro placebo, può costituire un metodo efficace per trattare numerosi pazienti con allergia alimentare grave [17 18].
ANB020 è un anticorpo monoclonale anti IL-33 in fase di studio per il trattamento dell'allergia alle arachidi. La IL-33 è una citochina che, in modelli murini, possiede un ruolo cruciale nell'induzione dell'anafilassi IgE-dipendente nell'intestino [19]. Un studio di fase 2 (NCT02920021) sull'efficacia clinica e sul profilo di sicurezza in una popolazione adulta si è appena concluso, ma non sono ancora noti i risultati.
Il dupilumab è un anticorpo monoclonale, interamente umano, diretto contro il recettore alfa della IL-4, approvato per il trattamento dell'asma e della dermatite atopica. È in corso uno studio di fase 2 con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in aggiunta alla OIT con AR101 (NCT03682770).

Proteine modificate

Oltre gli estratti ipoallergenici ricombinanti in fase di studio per la SCIT, è in corso di sperimentazione un prodotto (PVX108) composto di peptidi sintetici che presentano gli epitopi antigenici di Ara h1 e Ara h2. Il farmaco è somministrato per via intradermica con l'obiettivo di indurre tolleranza all'arachide senza il rischio di reazioni allergiche immediate [20].

Vaccino a DNA

Un novità per il trattamento dell'allergia all'arachide è il vaccino a DNA. ASP0892 (ARA LAMP Vax) è un vaccino multivalente (Ara h1, h2, h3) in cui il DNA codificante per gli allergeni è incluso in un vettore plasmidico che esprime sia gli epitopi allergenici che le proteine di membrana associate ai lisosomi (LAMP) per incrementarne l'immunogenicità. È in corso uno studio di fase 1, randomizzato, in doppio cieco con-

tro placebo, per valutare il profilo di sicurezza e la tollerabilità del vaccino somministrato per via sottocutanea o intradermica in adulti con allergia all'arachide (NCT02851277).

Altri approcci terapeutici

Un integratore a base di 9 erbe cinesi *(food allergy herbal-formula-2*, FAHF-2) è stato sperimentato sia in monoterapia che in associazione all'OIT per il trattamento dell'allergia alimentare. In modelli murini, la FAHF-2 previene l'anafilassi indotta da arachidi, latte e pesce [21].
Uno studio di fase 1 ha riportato che la FAHF-2 possieda un buon profilo di sicurezza ma non sembra aumentare la tolleranza ad un alimento [22].
Uno studio di fase 2 è in corso sull'impiego di erbe cinesi, omalizumab e OIT ad alimenti multipli. (NCT02879006).
La somministrazione di probiotici unitamente all'OIT è un altro approccio proposto per il trattamento dell'allergia alimentare. Tang et al. hanno condotto un trial in doppio cieco contro placebo sull'associazione del Lactobacillus rhamnosus CGMCC e l'OIT (PPOIT) in bambini allergici all'arachide. L'outcome primario era costituito dal raggiungimento della "post desensitization effectiveness" da 2 a 5 settimane dopo la sospensione del trattamento. L'82% nel gruppo attivo, rispetto al 3,6% nel gruppo placebo, ha acquisito una possibile "post desensitization effectiveness". Inoltre il gruppo attivo ha presentato un miglioramento nella qualità di vita a distanza di 3 e 12 mesi dalla fine del trattamento [23].

Conclusioni

La ricerca nel campo della terapia per l'allergia alimentare è in rapida espansione, come testimoniato dai molteplici trial clinici in corso.
L'OIT ha mostrato i risultati più promettenti in termini di efficacia e possibilità di incrementare la dose soglia, tuttavia possiede la più alta percentuale di reazioni avverse. L'EAACI ha recentemente consigliato di considerare l'OIT per il trattamento delle forme persistenti di allergia alimentare al latte, all'uovo e all'arachide nei bambini a partire dall'età di 4-5 anni. La FDA ha accelerato i processi di revisione e sviluppo di due nuovi farmaci, AR101 e Viaskin patch, rispettivamente impiegati per l'OIT e l'EPIT all'arachide, per cui è possibile che, in un prossimo futuro, essi diverranno parte integrante della gestione terapeutica dell'allergia alimentare. L'omalizumab è in corso di valutazione da parte della FDA per la prevenzione delle reazioni allergiche gravi conseguenti ad esposizione accidentale ad uno o più alimenti in soggetti allergici.
Le terapie emergenti per il trattamento dell'allergia alimentare comportano un incremento dei rischi e dei costi sanitari. Sarebbe opportuno identificare i soggetti con una più alta probabilità di allergia persistente, con l'ausilio di fattori predittivi affidabili e validati, allo scopo di selezionare i candidati migliori a queste terapie.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018;73:799-815.

2 Dantzer JA, Wood RA. Next-generation approaches for the treatment of food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2019;19:5.

3 Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. World Allergy Organ J 2015;8:20.

4 Huang F, Chawla K, Järvinen KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. J Allergy Clin Immunol 2012;129:162-8.e1-3.

5 Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;:196-203.

6 Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. J Investig Allergol Clin Immunol 2017;27:151-9.

7 Bird JA, Spergel JM, Jones SM, et al. Efficacy and safety of AR101 in oral immunotherapy for peanut allergy: results of ARC001, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:476-85.e3.

8 Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1258-261.e10.

9 Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1242-52.e9

10 Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to

peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:1798-809.

11 Narisety SD, Frischmeyer-Guerrerio PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind,placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1275-82.e1–6.

12 Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:448-55, 455.e1-5.

13 Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1073-9.

14 Kinaciyan T, Nagl B, Faustmann S, et al. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen-related apple allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1002-8.

15 Rodriguez MJ, Wangorsch A, Gomez F, et al. Immunotherapy with native molecule rather than hypoallergenic variant of Pru p 3, the major peach allergen, shows beneficial effects in mice. J Immunol Res 2018;2018:3479185.

16 Bindslev-Jensen C, de Kam PJ, van Twuijver E, et al. SCIT-treatment with a chemically modified, aluminum hydroxide adsorbed peanut extract (HAL-MPE1) was generally safe and well tolerated and showed immunological changes in peanut allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2017;139:AB191.

17 Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1103-10.

18 Pajno GB, Nadeau KC, Passalacqua G, et al. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:141-54.

19 Muto T, Fukuoka A, Kabashima K, et al. The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously sensitized food allergy. Int Immunol 2014;26:539-49.

20 Prickett SR, Voskamp AL, Phan T, et al. Ara h 1 CD4+ T cell epitope-based peptides: candidates for a peanut allergy therapeutic. Clin Exp Allergy 2013;43:684-97.

21 Srivastava KD, Bardina L, Sampson HA, et al. Efficacy and immunological actions of FAHF-2 in a murine model of multiple food allergies. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:351-8.e1.

22 Wang J, Jones SM, Pongracic JA, et al. Safety, clinical, and immunologic efficacy of a Chinese herbal medicine (food allergy herbal formula-2) for food allergy. J Allergy Clin Immunol 2015;136:962-70.e1.

23 Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy:a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2015;135:737-44.e8.

RIAP
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 20-29

L'esofagite eosinofila: una possibile complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti

a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP
Annamaria Bianchi[1]
Barbara Cuomo[2]
Elvira Verduci[3]
Francesca Atzeri[4]
Francesca Ferrara[5]
Giulia Brindisi[6]
Giusy Romano[7]
Mauro Calvani[1] *(coordinatore)*

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

Parole chiave: ***esofagite eosinofila, allergia alimentare IgE mediata, immunoterapia orale per alimenti***

Corrispondenza

Annamaria Bianchi
UOC di Pediatria ed Ambulatorio Allergologico Pediatrico, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma
E-mail: annamaria.bianchi9@yahoo.it

Abstract
L'esofagite eosinofila (EoE) è stata recentemente annoverata come possibile grave complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti (OIT), forma attiva di trattamento nei pazienti con allergia alimentare IgE-mediata. Essa può insorgere sia nella fase di induzione che, più spesso, nella fase di mantenimento, fino anche a 3 anni dal suo inizio. I dati in letteratura dimostrano che la maggior parte dei pazienti va incontro a remissione clinico/istologica della malattia dopo interruzione dell'OIT, con o senza concomitante trattamento farmacologico iniziale, e che la remissione clinica viene poi mantenuta nel tempo con proseguimento della sola dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT, a dimostrazione del nesso causale. Il sintomo di esordio più comune è il dolore addominale cronico, spesso causa di interruzione dell'OIT e che recede alla sua sospensione senza che abitualmente venga condotto alcun tipo di approfondimento diagnostico. Questo induce a pensare che l'attuale prevalenza (2,7%) dell'EoE in corso di OIT sia sottostimata. È opportuno, quindi, prima di avviare una immunoterapia orale per alimenti: 1) avvisare il paziente e la famiglia di questa possibile complicanza; 2) chiedere al paziente se ha una precedente storia di sintomi gastrointestinali suggestivi di EoE che, in tal caso, andrebbe indagata prima di avviare l'OIT (EGDS con biopsia); 3) monitorare il paziente durante tutto il trattamento al fine di identificare precocemente la sua insorgenza.

Introduzione
L'immunoterapia orale per alimenti (OIT) costituisce la più efficace e più studiata forma attiva di trattamento nei pazienti con allergia alimentare IgE-mediata, ancora oggi confinata ad ambiti clinici di ricerca o a centri clinici con riconosciuta esperienza per il fatto di essere gravata da effetti collaterali gravi tra cui, oltre all'anafilassi, è stata di recente annoverata anche l'esofagite eosinofila [1].

L'esofagite eosinofila (EoE), patologia emergente degli ultimi anni, è una malattia cronica immuno-mediata dell'esofago, caratterizzata da segni clinici di disfunzione esofagea e da un severo infiltrato infiammatorio eosinofilo (≥ 15 eos/hpf) in 1 o più biopsie esofagee [2]. Si ritiene che la flogosi locale eosinofila sia più spesso indotta da un meccanismo immunologico mediato da allergeni alimentari, in particolare in età pediatrica, mentre in età adulta anche gli aeroallegeni potrebbero essere coinvolti [3]. A dimostrazione del ruolo svolto dagli alimenti, Spergel et al. hanno evidenziato che in una corte di 739 bambini con EoE ben il 40% presenta remissione istologica con l'eliminazione dalla dieta di un singolo alimento e recidiva alla sua reintroduzione; il restante 60% va incontro a remissione con diete di esclusione di multipli alimenti o con dieta elementare [4]. In età scolare e nel bambino piccolo i sintomi più comunemente riferiti sono i sintomi da reflusso gastroesofageo, il vomito, il dolore addominale, il rifiuto del cibo e l'arresto della crescita mentre nell'adolescente ed in età adulta predominano la disfagia per cibi solidi, l'occlusione esofagea da bolo alimentare e la difficoltà di deglutizione associata a dolore toracico [3].

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Il trattamento si basa su diete di esclusione di alimenti e sull'uso di steroidi topici, quali il *fluticasone propionato spray*, spruzzato e deglutito, e la *budesonide viscosa orale*, quest'ultimi capaci di indurre remissione istologica rispettivamente nel 50-65% e 52-86% dei casi [5]. Tali percentuali sono in generale più basse a quelle ottenute con la ***dieta elementare*** (*formule a base di amminoacidi*), con la ***dieta empirica*** (*eliminazione dei 6 allergeni alimentari più comuni quali latte, grano, uovo, soia, arachidi/frutta secca, pesce/crostacei*) o con la ***dieta specifica*** (*eliminazione degli alimenti positivi agli SPT e/o atopy patch test*), che inducono remissione istologica rispettivamente nel 90,8%, 72,1% e 45,5% dei casi [6]. Più recentemente, quali varianti della dieta empirica, sono state proposte diete di eliminazione di 4 alimenti (*latte, uovo, grano e legumi*) o dieta di eliminazione di solo latte che garantiscono una buona percentuale di remissione della malattia, pari rispettivamente al 71% e 65%, in studi condotti su popolazioni pediatriche [7 8]. Laddove raggiunta la remissione clinica ed istologica con l'utilizzo di diete di esclusione di plurimi alimenti, step successivo sarà la reintroduzione sequenziale degli stessi al fine di identificare l'alimento o gli alimenti trigger, causa di una sua riattivazione (≥ 15 eos/hpf) [9]. Per i noti effetti collaterali l'uso di corticosteroidi sistemici è limitato a situazioni di emergenza, quali severa disfagia e calo ponderale[2]. Gli inibitori di pompa (IPP), la cui mancata risposta al trattamento era condizione necessaria per far diagnosi di EoE[2], oggi costituiscono, secondo linee guida più recenti [10 11], una possibile opzione terapeutica prima della dieta e dell'uso di steroidi, vista la dimostrata efficacia in una buona percentuale di pazienti (50,5%) [12].

Trattandosi di una malattia cronica la remissione deve essere garantita dal prosieguo del trattamento, sia esso dietetico o farmacologico. Mentre la totalità dei pazienti che proseguono la dieta di esclusione dell'alimento/i trigger mantengono la remissione clinica ed istologica a 3 e 5 anni, senza necessità di somministrare farmaci [13-15], percentuali più basse sono ottenute con uso di cortisonici topici pari a 36% a 50 settimane in una popolazione adulta trattata con budesonide sospensione orale [16] e 59% e 63% rispettivamente a 13-24 mesi e > 2 anni in una popolazione di bambini responders a fluticasone spray deglutito [17]. Per quanto riguarda i PPI due studi, uno condotto su adulti e l'altro su bambini, hanno dimostrato rispettivamente il 73% ed il 78% mantenevano remissione della malattia a distanza di un anno dal raggiungimento della dose minima efficace [18 19].

Scopo del presente articolo è quello di analizzare, sulla base dei dati pubblicati in letteratura, quali sono gli elementi che inducono a pensare che l'EoE sia una possibile complicanza della OIT per alimenti e quali sono i comportamenti utili ad una sua precoce identificazione.

Prevalenza della esofagite eosinofila dopo OIT per alimenti

La segnalazione di casi di EoE insorti in corso di OIT per alimenti (latte, arachide e uovo) è recente ed è legata a studi pubblicati dal 2009 in poi. Nell'unica metanalisi pubblicata sull'argomento [20], in cui inclusi solo i lavori con conferma istologica della diagnosi (≥ 15 eos/hpf), la prevalenza è pari a 2.72%; si tratta prevalentemente di case reports e studi di coorte (Tab. Ia). Successivamente a questa metanalisi sono stati pubblicati altri 5 studi [33-37], di cui due prospettici, che hanno segnalato percentuali di prevalenza superiori (Tab. Ib). Da sottolineare che la percentuale segnalata dallo studio Burk [36] (15%) è viziata dal fatto che uno dei 2 pazienti presentava sintomi suggestivi di EoE già prima di iniziare l'OIT, con peggioramento del quadro clinico dopo l'inizio della stessa.

A distanza di quanto tempo dall'inizio dell'OIT per alimenti può insorgere una EoE?

Analizzando i soli lavori di cui abbiamo dati completi al riguardo emerge, come mostrato nella Tabella II, che l'EoE può insorgere in qualunque momento in corso di OIT, più raramente nella fase di induzione, più spesso in quella di mantenimento fino anche a distanza di 3 anni dal suo inizio.

Ma possiamo essere certi che EoE non fosse già presente prima di iniziare l'OIT per alimenti?

Una delle criticità di tutti gli studi, in cui presenti informazioni al riguardo, è che in nessuno dei pazienti, tranne in due casi [31 35], era stata effettuata una indagine endoscopica con prelievo bioptico prima di iniziare l'OIT, così da escludere la preesistenza della malattia (Tab. II). Va, altresì, sottolineato come nella storia di

Tabella I. Studi in cui segnalati casi di EoE (diagnosticata istologicamente) insorta dopo OIT per alimenti.

a) Studi inclusi nella metanalisi di Lucendo et al., 2014 [20]

Studi	Popolazione	Tipo di OIT	N	Disegno	Indicatore dell'outcome	Prevalenza EoE dopo OIT (%)
Abstract						
Mansfield et al., 2009 [21]	Bambini ed adulti	OIT arachide	25	Retrospettivo	1/25 sviluppavano EoE dopo OIT	4,00
Wasserman et al., 2011 [22]	Non riportato	OIT arachide	75	Retrospettivo	4/75 sviluppavano EoE dopo OIT	5,33
Antunes et al., 2011 [23]	Bambino	OIT latte	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Vickery et al., 2011 [24]	Non riportato	OIT arachide	44	Retrospettivo	1/44 sviluppava EoE dopo OIT	2,27
Stein et al., 2012 [25]	Bambini	OIT latte	247	Retrospettivo	3/247 sviluppavano EoE dopo OIT	1,21
Ibrahim et al., 2013 [26]	Bambino	OIT latte	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Sigimoto et al., 2013 [27]	Bambini	OIT (uovo, latte, grano)	101	Retrospettivo	1/101 sviluppava EoE dopo OIT	0,99
Nowak-Wegrzyn et al., 2013 [28]	Bambini	latte baked	38	Retrospettivo	2/38 sviluppavano EoE dopo OIT	5,26
Articoli completi						
Hofmann et al., 2009 [29]	Bambini	OIT arachide	28	Retrospettivo	1/28 sviluppava EoE dopo OIT	3,57
Ridolo et al., 2011 [30]	Bambino	OIT uovo	1	Case report	1 sviluppava EoE dopo OIT	-
Sánchez-García et al., 2012 [31]	Bambini	oIT latte	110	Retrospettivo	3/110 sviluppavano EoE dopo OIT	2,72
Fuentes-Aparicio et al., 2013 [32]	Bambini	OIT uovo	40	Trial randomizzato	1/40 sviluppavano EoE dopo OIT	2,5

b) Studi pubblicati successivamente alla metanalisi di Lucendo et al., 2014 [20]

Studi	Populatione	Tipo di OIT	N	Disegno	Indicatore dell'outcome	Prevalenza EoE dopo OIT (%)
Morais-Silva et al., 2014 [33]	Bambini	OIT latte	30	Retrospettivo	1/30 developed EoE	3,3
Semancik et al., 2016 [34]	Bambini	OIT arachide	3	Serie di case report	3 developed EoE	-
Echeverría-Zudaire et al., 2016 [35]	Bambini	OIT latte, uovo	128	Prospettico	8 /128 developed PEGDs (6 EoE and 2 EoGE)	6,2
Burk et al., 2017 [36]	Bambini	OIT arachide con omalizumab	13	Prospettico	2 /13 developed EoE	15
Gómez Torrijos et al., 2017 [37]	Bambini	OIT latte	57	Retrospettivo	3 /57 developed EoE	5,2%

Tabella II. Studi in cui vengono specificati tempo di insorgenza della EoE dopo inizio dell'OIT e preesistenza di sintomi gastrointestinali ed esecuzione di EGDS prima dell'avvio dell'OIT.

Studi	EoE dopo OIT (n.	Fase di insorgenza della EoE rispetto all'avvio dell'OIT	Sintomi gastrointestinali prima dell'OIT	EGDS prima dell'OIT
Hofmann et al., 2009 [29]	1	Fase di mantenimento	Informazioni insufficienti	Informazioni insufficienti
Ridolo et al., 2011 [30]	1	Fase di mantenimento (a 7 mesi dal suo inizio)	Ns	-
Sánchez-García et al., 2012 [31]	3	Fase di mantenimento (a 3-14 mesi dal suo inizio)	No ad eccezione di un paziente con sospetto RGE	Un paziente con sospetto REG: negativa EoE
Fuentes-Aparicio et al., 2013 [32]	1	Durante l'OIT	informazioni insufficienti	Informazioni insufficienti
Morais-Silva et al., 2014 [33]	1	Fase di induzione	No	-
Semancik et al., 2016 [34]	3	Fase di induzione - mantenimento	Ns	-
Echeverría-Zudaire et al., 2017 [35]	8 (6 EoE, 2 EoGE)	Fase di induzione – mantenimento (a 15-48 mesi dall'avvio del mantenimento)	No ad eccezione di un paziente con sospetta celiachia	Un paziente con sospetta malattia celiaca: negativa per EoE
Burk et al., 2017 [36]	2	Fase di mantenimento (a 2-3 mesi dal suo inizio)	Ns ad eccezione di un paziente con lieve intermittente disfagia un anno prima di iniziare l'OIT	-
Gómez Torrijos et al., 2017 [37]	3	Fase di mantenimento (a 24-36 mesi dal suo inizio)	Ns	-

No: specificata dagli autori l'assenza di sintomi gastrointestinali prima dell'OIT; Ns: in anamnesi non specificata l'assenza di sintomi gastrointestinali prima di iniziare OIT; EoE: esofagite eosinofila; EoGE: gastroenterite eosinofila; EGDS: esofagogastroduodenoscopia; RGE: reflusso gastroesofageo

tali pazienti non fossero annoverati sintomi clinici gastrointestinali di sospetto, ancor più per quei lavori in cui ciò è specificatamente segnalato [31 33 35]. Questo dato lascia supporre che l'EoE sia insorta come conseguenza dell'OIT.

Su quali basi possiamo affermare che EoE è una potenziale complicanza della OIT per alimenti?

Come ricordato nella premessa, la remissione clinica nonché la risoluzione dell'infiammazione eosinofila con la dieta di esclusione (alimento/i trigger) ed il mantenimento della sua efficacia nel tempo è un forte indicatore della interazione locale tra allergeni alimentari ingeriti ed il sistema immunitario della mucosa esofagea e del ruolo cruciale svolto dall'alimento nella patogenesi della EoE. Dall'analisi degli studi che forniscano dati completi al riguardo, in tutti i pazienti (n. 13) viene data indicazione di sospendere l'OIT nel sospetto che questa potesse essere fattore causale [30 31 33 34 36 37] (Tab. III): unica eccezione lo studio di Echeverría-Zudair [35], che verrà analizzato separatamente.

Di questi 13 pazienti, 7 sono stati sottoposti a sola dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT mentre 6 pazienti, in generale con sintomatologia più grave (*disfagia, occlusione esofagea da bolo alimentare, calo ponderale*), hanno inizialmente effettuato un concomitante ciclo di trattamento con steroidi topici o orali e/o PPI, al fine di indurre una più rapida remissione. Al follow-up dopo l'iniziale trattamento (più frequentemente dopo 3-4 mesi), 9 di 13 pazienti hanno presentato remissione clinica ed istologica della malattia. Di questi nove, uno era stato sottoposto a concomitante ciclo di

Tabella III. Studi in cui viene indicata sospensione dell'OIT per alimenti dopo la diagnosi di EoE e relativi risultati.

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Ridolo 2011 [30]								
Caso	11 aa M	Uovo	Disfagia per cibi solidi e dispepsia	23 eos/hpf	Interruzione OIT + steroidi orali *(per 3 mesi)*	Miglioramento clinico a 3 mesi, *(non effettua controllo istologico)*	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica ed istologia ad 1 anno
Sánchez-García 2012 [31]								
Caso 1	3 a 9 m M	Latte	Difficoltà di alimentazione, astenia, rallentamento della crescita, disturbi del sonno	35, 35, 40 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI e fluticasone topico *(per 2 mesi)*	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 20 mesi *(non controllo istologico)*
Caso 2	11 a M	Latte	Dolore retrosternale, disfagia	30, 25,25 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI e fluticasone topico *(per 2 mesi)*	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 12 mesi *(non controllo istologico)*
Caso 3	14 a M	Latte	Dolori addominali, anoressia e perdita di peso	100 eos/hpf	Interruzione OIT, ma continua assunzione di alimenti con tracce di latte	Remissione clinica ma persistenza di lieve infiltrato eosinofilo *(10, 5, 19 eos/hpf)* a 8 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT *(non specificato se continua assunzione di tracce)*	Remissione clinica a 12 mesi *(non controllo istologico)*
Morais-Silva 2014 [33]								
Caso	3 a 9 m F	Latte	Vomito ingravescente e disidratazione	20 eos/hpf	Interruzione OIT + fluticasone topico *(per 4 mesi)*	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica ed istologica a 12 e 27 mesi
Semancik 2016 [34]								
Caso 1	6 a M	Arachide	Vomito, peggioramento di una preesistente tosse cronica attribuita a GERD	30-40 eos/hpf	Interruzione OIT + PPI *(per periodo non specificato)*	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	-	-
Caso 2	11 a M	Arachide	Vomito e nausea	25-30 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ed istologica a 3 mesi	-	-

continua

Tabella III. *(segue)*

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Caso 3	7 a M	Arachide	Disfagia	50-60 eos/hpf	Interruzione OIT	Miglioramento clinico ma persistenza di lieve infiltrato eosinofilo *(15-18 eos/hpf)* a 3 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT + PPI *(per 4 mesi)* con invariato infiltrato eosinofilo ↓ Aggiunta dieta priva di latte	Remissione clinica ed istologica a 6 mesi
Burk 2016 [36]								
Caso 1	17 a F	Arachide + Omalizumab^	Disfagia ed epigastralgia *(lieve disfagia intermittente già presente 1 anno prima dell'OIT e padre con EoE)*	50,100 eos/hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica, persistenza di lieve flogosi eosinofila *(9, 16 eos/hpf)* a 2 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Dopo 13 mesi di nuovo ricorrente disfagia e peggioramento istologico. Non risposta a PPI, inizia cortisonico topico ed indirizzata al gastroenterologo
Caso 2	18 aa M	Arachide + Omalizumab^	Inizialmente epigastralgia, più tardi tosse durante i pasti, oppressione toracica, perdita di peso	21, 52 eos/hpf	Interruzione OIT, ma continua assunzione di minime quantità di arachide (40-70 mg proteine/die)	Remissione clinica, persistenza di lieve flogosi eosinofilia *(4,6 eos/hpf)* a 2 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT rigorosa	Remissione clinica a 3 aa e 6 m *(non controllo istologico)*
Gómez Torrijos 2017 [37]								
Caso 1	13 a M	Latte	Disfagia, occlusione esofagea da bolo alimentare, episodi di soffocamento che risolvevano bevendo liquidi	30,30 eos/hpf	Interruzione OIT, *(per 2 mesi assume tracce dell'alimento con un episodio di anafilassi per cui successiva dieta di esclusione rigorosa)* + fluticasone topico (per 2 mesi) + PPI (per 9 mesi)	Remissione clinica ed istologica a 9 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 5 anni *(non controllo istologico)*

continua

Tabella III. *(segue)*

Pazienti	Età, Sesso	Tipo di OIT	Sintomi di sospetto	Istologia (n. eos/ hpf)	Trattamento iniziale	Follow-up dopo trattamento iniziale	Trattamento successivo	Follow-up successivi
Caso 2	11 a M	Latte	Disfagia per solidi, senso di soffocamento	30 eos/ hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ed istologica a 4 mesi	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT *(un episodio di anafilassi per tracce di latte)*	Remissione clinica a 5 anni *(non controllo istologico)*
Caso 3	8 a M	Latte	Dolore retrostenale dopo assunzione di cibi solidi	Almeno 30 eos/ hpf	Interruzione OIT	Remissione clinica ad 1 mese; remissione istologica a 2 anni	Dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT	Remissione clinica a 5 anni *(non controllo istologico)*

^ omalizumab iniziato 4 mesi prima di avviare l'OIT e sospeso dopo 1 mese dopo il raggiungimento della dose di mantenimento

steroide orale, quattro a concomitante ciclo di steroide topico di cui 3 con associato PPI ed uno a concomitante ciclo di solo PPI. L'aspetto più rilevante è che questi 9 pazienti nel follow-up successivo (da 1 a 5 anni) sono rimasti clinicamente asintomatici con prosieguo della sola dieta di eliminazione dell'alimento usato all'OIT, a sostegno dell'ipotesi che questa fosse stata la causa scatenante. In considerazione del fatto che l'assenza dei sintomi non equivale ad una remissione istologica in tutti i casi [38], il limite di alcuni studi è rappresentato dal fatto che dei 6 pazienti che avevano ricevuto, oltre alla dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT, anche un iniziale concomitante trattamento farmacologico (steroidi topici/orali e/o PPI), solo 2 avevano effettuato controllo istologico a distanza dal prosieguo della sola dieta di esclusione, confermandone il rapporto causale.

Due pazienti (caso 3 dello studio di Sánchez-García e caso 2 dello studio di Burks) che avevano continuato ad assumere nella dieta minime quantità di alimento usato all'OIT sono andati incontro a remissione clinica ma non a completa remissione istologica, non documentata dopo successiva rigorosa dieta di esclusione. Una mancata risposta alla dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT è stata riscontrata in 2 dei 13 pazienti. In un caso (caso 3 dello studio di Semancik) l'EoE, per quanto insorta dopo OIT per arachide, è andata incontro a remissione completa solo dopo che dalla dieta era stata eliminata non solo l'arachide, ma anche il latte. Nel secondo caso (caso 1 dello studio di Burks) l'EoE era probabilmente preesistente (disfagia lieve intermittente), anche se non riconosciuta, e si era aggravata clinicamente dopo l'avvio dell'OIT per arachide; all'interruzione dell'OIT è seguito un temporaneo miglioramento con successiva riacutizzazione per la quale si è reso necessario trattamento farmacologico.

Diversa la strategia terapeutica adottata nello studio prospettico di Echeverría-Zudaire [35]. Otto di 128 bambini sottoposti ad OIT per latte (n. 97) e uovo (n. 31), hanno sviluppato EoE in 6 casi e gastroenterite eosinofila (EoGE) in 2 casi, uno con interessamento esofageo/duodenale, l'altro esofageo/colico. Lo studio era stato disegnato al fine di individuare, attraverso un mirato e prolungato follow-up, l'insorgenza di malattie gastrointestinali eosinofile quali possibili complicanze dell'OIT per alimenti e questo potrebbe giustificare la più alta prevalenza (6,25%) rispetto ad altri studi. All'arruolamento viene specificato che nessuno dei pazienti presentava sintomi gastrointestinali suggestivi di patologie gastrointestinali eosinofile prima di iniziare OIT. In merito al trattamento, dei 6 pazienti che avevano sviluppato EoE dopo OIT (tutti con latte), la sospensione dell'OIT era stata decisa solo in un paziente che aveva presentato precocemente, durante la fase di incremento delle dosi,

sintomi suggestivi di esofagite e i cui genitori avevano rifiutato trattamento il farmacologico, con il risultato di una remissione clinica ed istologica della malattia. Negli altri 5 pazienti l'OIT non era stata interrotta ed era stata avviata terapia farmacologica (PPI con o senza fluticasone deglutito) con remissione clinica ed istologica in 3 casi, remissione clinica ma persistenza della flogosi eosinofila in un caso, documentazione della sola remissione clinica in un altro caso per rifiuto del controllo istologico. I due pazienti che avevano sviluppato EoGE, in quanto affetti da sintomi più gravi, erano stati trattati sia con dieta di esclusione dell'alimento usato all'OIT che con PPI e steroidi (topici o orali) ed entrambi erano andati incontro a remissione clinica ed istologica. Nello studio non viene precisato se per tali pazienti la remissione venisse poi mantenuta nel tempo e con quale tipo di trattamento. Considerazione importante è che nel lavoro Echeverría-Zudaire [35] il sintomo più frequente con cui una malattia gastrointestinale eosinofila esordisce è rappresentato dal dolore addominale (6/8 casi), seguito dal vomito (5 casi) e dalla disfagia (3 casi); sintomi più severi erano presenti nei due pazienti con EoGE.
Una recente review di Barbank et al. [39] sottolinea che mediamente il 10-20% (fino anche al 36%) dei pazienti sottoposti a OIT per alimenti interrompono il trattamento e tra le cause di interruzione, oltre alle reazioni anafilattiche o ad altre reazioni acute, la più frequente è rappresentata dal dolore addominale cronico, sintomo che comunemente non viene indagato ma che scompare dopo interruzione del trattamento. Il dato è confermato da un recente lavoro di Mori et al. [40] che mostra come in una popolazione di 74 bambini sottoposti ad OIT per latte, l'asma ed i sintomi gastrointestinali cronici siano i più comuni effetti collaterali che impediscono il completamento o il proseguimento dell'OIT. In particolare sintomi GI cronici sono più frequentemente presenti nei pazienti che devono ridurre la loro dose giornaliera di latte dopo 1-2 mesi dal raggiungimento della dose di mantenimento (*step-down therapy*) (71,4%) e in quelli che devono interrompere l'OIT (46,1%) rispetto a quelli che raggiungono una desensibilizzazione parziale alla fine dello studio (36,3%), categoria di pazienti in cui l'evento avverso prevalente è, invece, rappresentato dall'asma (63,6%). I sintomi gastrointestinali più frequentemente descritti nello studio della Mori sono dolore addominale, nausea, vomito, riduzione dell'appetito e disfagia, compatibili per tipologia e cronicità con lo sviluppo di una EoE. Gli autori sottolineano però, che non essendo stata eseguito in nessuno di tali pazienti un accertamento endoscopico, la potenziale diagnosi di EoE in corso di OIT rimane solo una ipotesi diagnostica.
Tutte queste osservazioni ci inducono a pensare che la prevalenza di EoE in corso di OIT possa essere superiore a quella rilevata dalla metanalisi di Lucendo [20] e che probabilmente in alcuni casi i dolori addominali cronici, causa di interruzione dell'OIT e che recedono dopo sospensione del trattamento, potrebbero essere espressione di una EoE non diagnosticata, in quanto tali pazienti non sono abitualmente sottoposti ad ulteriore approfondimento diagnostico.

Indicazioni pratiche in caso di inizio di OIT per alimenti

Prima di iniziare un'immunoterapia orale per alimenti sarebbe bene:

1. Chiedere se il paziente ha una storia di sintomi gastrointestinali; se presenti, il paziente va sottoposto ad EGDS con biopsia prima di avviare l'OIT per escludere una EoE.
2. Informare il paziente e la famiglia del possibile rischio di sviluppare una EoE (o EoGE), quale possibile complicanza del trattamento, evidenziando che tale rischio aumenta in caso di familiarità; avere un fratello affetto da EoE aumenta il rischio di sviluppare la malattia di circa 80 volte rispetto alla popolazione generale.
3. Monitorare il paziente durante tutto il periodo di trattamento, sia nella fase di induzione e che in quella di mantenimento, con un attento e prolungato follow-up (anche anni) al fine di rilevare la comparsa di una sintomatologia gastrointestinale che possa porre il sospetto di EoE e che in tal caso andrà indagata.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. Allergol Int 2016;65:388-95.

2 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

3 Cianferoni A. Esofagite eosinofila: una revisione per il clinico. Rivista di immunologia e Allergologia Pediatrica 2015;29(03):4-13.

4 Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. J Allergy Clin Immunol 2012;130:461-7.

5 Arrigo S, De Angelis P, Tambucci R, et al. L'esofagite eosinofila: focus sulla terapia. Prospettive in Pediatria 2016;46:290-9.

6 Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014;146:1639-48.

7 Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2015;148:(Suppl 1):S-30.

8 Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:711-6.

9 Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:312-24.

10 Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5:335-8.

11 Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, et al. Eosinophilic Esophagitis Working Group and Gastroenterology Committee ESPGHAN. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:107-18.

12 Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histological remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:13-22.

13 Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol 2013;131:797-804.

14 Gonsalves N, Doerfler B, Hirano I. Long term maintenance therapy with dietary restriction in adults with eosinophilic esophagitis [abstract]. Gastroenterology 2011;140(5, Suppl 1):S-180-1.

15 Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:145-9.

16 Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophili esophagits. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:400-9.

17 Andreae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term therapy for children with eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2016;111:1187-97.

18 Molina-Infante J, Martinek J, Martinez-Alcala C, et al. Long-term efficacy of PPI therapy in patients with PPI-responsive esophageal eosinophilia: an international multicenter study. Gastroenterology 2014;146:(5, Suppl):S-17.

19 Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:704-10.

20 Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:624-9.

21 Mansfield LE, Wasserman R, Hutterman HR, et al. Oral peanut immunotherapy (OPI) in the allergy office. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103(suppl 3):A13.

22 Wasserman RL, Sugerman RW, Nireku-Akaomeah N, et al. Peanut oral immunotherapy (OIT) of food allergy (FA) carries a significant risk of eosinophilic esophagitis (EoE). J Allergy Clin Immunol 2011;127(suppl 2):AB28.

23 Antunes J, Chambel M, Prates S, et al. Cow's milk desensitization revealing hidden pathology. Allergy 2011;66(suppl 94):214.

24 Vickery BP, Scurlock AM, Steele P, et al. Early and persistent gastrointestinal side effects predict withdrawal from peanut oral immunotherapy (OIT). J Allergy Clin Immunol 2011;127(suppl 2):AB26.

25 Stein ML, Levy MM, Goldberg MR, et al. Classification, prevalence and outcomes of non-IgE mediated reactions to oral food immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012;129(suppl 2):AB29.

26 Ibrahim Aibo A, Terrados S, Villafana L, et al. Eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy in one patient. Allergy 2013;68(suppl 97):701.

27 Sugimoto M, Nagao M, Kondo M, et al. Food allergy and anaphylaxis - 2041. Rush oral immunotherapy for severe food allergy: one year follow up. World Allergy Organ J 2013;6(suppl 1):P126.

28 Nowak-Wegrzyn AH, Strong BD, Ananos D, et al. Long term follow up of children who incorporated extensively heated (baked milk) in the diet. J Allergy Clin Immunol 2013;133(suppl 2):AB107.

29 Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:286-91.

30 Ridolo E, De Angelis GL, Dall'Aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106:73-4.

31 Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1155-7.

32 Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Infante S, et al. Specific oral tolerance induction in paediatric patients with persistent egg allergy. Allergol Immunopathol (Madr) 2013;41:143-50.

33 Morais Silva P, Antunes J, Chambel M, et al. Diagnosis of

eosinophilic esophagitis in an infant undergoing milk oral immunotherapy - a case report. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2014;46:154-6.

34 Semancik E, Sayej WN. Oral immunotherapy for peanut allergy induces eosinophilic esophagitis: three pediatric case reports. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:539-53.

35 Echeverría-Zudaire LA, Fernández-Fernández S, Rayo-Fernández A, et al. Primary eosinophilic gastrointestinal disorders in-children who have received food oral immunotherapy. Allergol Immunopathol (Madr) 2016;44:531-6.

36 Burk CM, Dellon ES, Steele PH, et al. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:498-501.

37 Gómez Torrijos E, Mendez Díaz Y, Moreno Lozano L, et al. Frequency and course of eosinophilic esophagitis during oral immunotherapy for cow's milk allergy in a series of 57 children. J Investig Allergol Clin Immunol 2017;27:132-3.

38 Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:152-60.

39 Burbank AJ, Sood P , Vickery BP, et al. Oral immunotherapy for food allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2016;36:55-69.

40 Mori F, Cianferoni A, Brambilla A, et al. Side effects and their impact on the success of milk oral immunotherapy (OIT) in children. Int J of Immunopathol Pharmacol 2017;30:182-7.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 30-38

immunologia

Le malattie del sistema endocrino e le immunodeficienze primitive: un'associazione da non sottovalutare

Francesca Conti[1]
Giulio Maltoni[2]

[1] Pediatria Specialistica Pession, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Programma di Immuno-reumatologia, Policlinico S. Orsola Malpighi, Università di Bologna; [2] Pediatria Specialistica Pession, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Programma di Endocrinologia, Policlinico S. Orsola Malpighi, Università di Bologna

Parole chiave:
immunodeficienza primitiva, autoimmunità, endocrinopatia, immunodisregolazione

Abstract
Le immunodeficienze primitive (IDP) sono un gruppo eterogeneo di patologie congenite causate da mutazioni di uno o più geni implicati nello sviluppo e/o funzione del sistema immunitario. I quadri clinici che ne derivano si caratterizzano spesso per un'aumentata suscettibilità alle infezioni ma anche per manifestazioni di immunodisregolazione quali autoimmunità, infiammazione/allergia, linfoproliferazione, suscettibilità ai tumori. Nell'ambito dei fenomeni immunodisregolatori una particolare associazione è stata osservata con le patologie del sistema endocrino sebbene lavori scientifici che descrivano le complicanze endocrinologiche nelle IDP siano ancora poco riportati. Dato il crescente numero di fenomeni autoimmuni e la frequenza delle manifestazioni endocrinologiche nelle IDP il riconoscimento precoce di questi quadri come campanello d'allarme di una dis-immunità è cruciale al fine di effettuare una corretta diagnosi precoce, anticipare le complicanze ed impostare un iter diagnostico-terapeutico adeguato.

Introduzione
Le immunodeficienze primitive (IDP) sono malattie geneticamente determinate in cui è alterata la normale funzione del sistema immunitario a causa di mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e/o funzione delle cellule del sistema immunitario. Ad oggi più di 350 IDP sono state geneticamente etichettate e la loro classificazione e identificazione rappresenta un settore in continua espansione [1 2]. I quadri clinici che caratterizzano le IDP sono molto eterogenei e anche l'età di insorgenza delle prime manifestazioni cliniche può essere variabile, dall'età neonatale e della prima infanzia a forme più tardive nella seconda infanzia, adolescenza fino all'età adulta [3]. Sono proprio questi ultimi casi, quelli in cui spesso le manifestazioni cliniche sono più sfumate e atipiche, che vengono spesso misdiagnosticati in quanto una IDP non viene sospettata e ricercata [4]. In merito all'eterogeneità fenotipica, i pazienti possono presentare una suscettibilità alle infezioni (infezioni ricorrenti e/o invasive) associata o meno a quadri di immunodisregolazione quali autoimmunità, infiammazione/allergia, linfoproliferazione, suscettibilità ai tumori [5 6]. La particolare frequenza delle manifestazioni autoimmuni in questa categoria di pazienti necessita di un'attenta conoscenza di queste patologie che possono quindi rappresentare i sintomi di esordio di un difetto congenito del sistema immunitario [7]. Tra le patologie autoimmuni più frequentivi sono quelle che coinvolgono il sistema endocrino in cui la perdita di tolleranza verso il *self* causa un'autoimmunità organo-specifica come nel diabete mellito di tipo 1, il morbo di Graves, la tiroidite di Hashimoto, la malattia di Addison… (Tabb. I, II).
Il diabete mellito tipo 1 rappresenta un'alterazione del metabolismo del glucosio caratterizzata da iperglicemia dovuta a difetti di secrezione di insulina [8]. I picchi di incidenza si verificano tra i 5-7 anni di età e alla pubertà [9]. In Italia la

Corrispondenza

Francesca Conti
Pediatria Specialistica Pession, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Programma di Immuno-reumatologia, Policlinico S. Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna
E-mail: francescac.ageop@aosp.bo.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Tabella I. Le endocrinopatie.

	Prevalenza	Segni e sintomi	Diagnosi	Marcatori autoanticorpali
Diabete tipo 1	1/1000 (3-4/1000 in Sardegna)	Poliuria, polidipsia, calo ponderale, astenia	Glicemia > 126 mg/dl a digiuno Glicemia > 200 mg/dl dopo carico orale Glicemia > 200 mg/dl random con sintomi di diabete HbA1c 6,5%	Anti GAD Anti IA2 Anti insulina Anti ICA Anti ZnT8
Patologia Tiroidea Autoimmune: • Tiroidite di Hashimoto	0,8-3,5/1000	Astenia, aumento di peso, stipsi, ecc..	Dosaggio TSH, fT4, autoanticorpi ed ecografia tiroidea	Anti TPO e anti tireoglobulina
• Morbo di Graves	1/10000	Tachicardia, ipertensione, diarrea, tremori, insonnia, ecc...		Anti TSH- Recettore
Malattia di Addison	1/9000	Astenia, ipotensione, debolezza, cute iperpigmentata	Bassi livelli di cortisolo, alti livello ACTH	Anti surrene
Ipoparatiroidismo Idiopatico	2,4-3,7/100000	Laringo- e broncospasmo, tetania e convulsioni (in neonati); affaticamento, confusione, parestesia, crampi muscolari, spasmi e aritmie (nei bambini più grandi)	Bassi o normali livelli di Pth in presenza di ipocalcemia e iperfosfatemia	–
Insufficienza Ovarica Prematura	1/100 (popolazione generale)	Amenorrea	Amenorrea I o II prima dei 40 aa Rialzo gonadotropine Bassi/indosabili valori di estradiolo	Anti ovaio
Ipofisite	500 casi descritti	Cefalea, diabete insipido, sintomi da insufficienza ormoni ipofisari, ecc...	Deficit ormoni ipofisari Risonanza magnetica sella turcica	Anti ipofisi

sua incidenza è di 16,1/100.000 abitanti [10]. Il meccanismo patogenetico è di origine autoimmunee determina la distruzione delle cellule beta del pancreas con conseguente deficit insulinico. Molti studi si sono focalizzati sul ruolo dei linfociti T-reg nella patogenesi di questa condizione per il loro ruolo fondamentale nella determinazione e mantenimento della tolleranza periferica [11]. I marcatori della malattia sono degli autoanticorpi specifici: anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), anti insula pancreatica (ICA), anti insulina, anti proteina tirosinfosfastasi 2 (IA2), e anti zinco transporter 8 (ZnT8). La suscettibilità al diabete mellito di tipo 1 è determinata da una molteplicità di geni: il genotipo HLA conferisce circa il 30% al 50% di rischio; gli alleli DR e DQ determinano la maggiore suscettibilità genetica.

Anche la ghiandola tiroidea può essere bersaglio di un processo autoimmunitario con conseguente effetto sulla funzionalità della ghiandola stessa. I quadri clinici possono variare dall'ipotiroidismo franco e a quello subclinico, come nel caso della tiroidite di Hashimoto, fino a una condizione di ipertiroidismo nella malattia di Graves. È una condizione piuttosto frequente nella popolazione generale, con una prevalenza del 5-10%. I marcatori anticorpali del processo autoimmunitario sono rappresentati da autoanticorpi rivolti contro vari enzimi e proteine della ghiandola tiroidea come la perossidasi tiroidea (TPO) e la tireoglobulina [12 13]. La patologia autoimmune tiroidea si manifesta in soggetti che presentano una predisposizione genetica: mentre per la malattia di Graves, come per il diabete tipo 1, il rischio maggiore sembra essere dato dall'assetto

Tabella II. Immunodeficit primitivi ed endocrinopatie.

Immunodeficit primitivo	Fenotipo	Immunità coinvolta	Genotipo	Endocrinopatia
Deficit selettivo di IgA	IRR, atopia, autoimmunità	Cellule B, immunità mucosale, granulociti	Frequente aplotipo HLA 8.1	DM1, tiroidite
Immunodeficienza comune variabile	IRR, autoimmunità, infiltrazione linfocitaria d'organo (linfoproliferazione), tumori	APCs, cellule B e T, T regolatorie, cellule naive	BAFF, PI3K, NFKB2 etc	Tiroidite, iposurrenalismo, DM1
Difetto di CTLA4	IRR, autoimmunità, infiltrazione linfocitaria d'organo (linfoproliferazione), tumori	Cellule B, T regolatorie, cellule T effettrici	CTLA4	Tiroidite, DM1
Difetto di LRBA	IRR, autoimmunità, infiltrazione linfocitaria d'organo (linfoproliferazione), tumori	Cellule B, T regolatorie, cellule T effettrici	LRBA	Tiroidite, DM1
Sindrome di IPEX	Immunodisregolazione (atopia grave), poliendpcrinopatia, enteropatia	Cellule T regolatorie	FOXP3, cromosoma X	DM1, tiroidite
APS1/APECED	Candidosi mucocutanea, Manifestazioni cutanee, autoimmunità	Linfociti T, timo	AIRE	Ipoparatiroidismo, iposurrenalismo, ipogonadismo

APCs: cellulle presentanti l'antigene, DM1: diabete mellito tipo1, IRR: infezioni respiratorie ricorrenti.

HLA, tale associazione non è presente per la tiroidite di Hashimoto, dove sono state descritte associazioni con varianti nel gene della tireoglobulina e CTLA-4 [14].
La malattia di Addison è rappresentata invece da una cronicariduzione della produzione di glucocorticoidi, mineralcorticoidi e androgeni da parte della zona corticale del surrene. La causa più comune di insufficienza surrenalica primaria nei paesi sviluppati è un processo autoimmune (dal 70 al 90%), mentre la seconda causa è la tubercolosi (10 al 20% dei casi). La malattia di Addison può essere presente in tre forme cliniche: parte delle sindromi chiamate poliendocrinopatie autoimmuni (APS) 1 e 2 e come malattia isolata [12 15].
L'ipoparatiroidismo idiopatico è un disordine caratterizzato da ipocalcemia dovuta a insufficiente produzione di paratormone, ormone secreto dalle ghiandole paratiroidi. Questa malattia è un componente comune di APS-1 nei neonati e nella prima infanzia. Si verifica anche sporadicamente negli adulti ed il più delle volte colpisce le donne con tiroidite di Hashimoto. Una base autoimmune è stata suggerita a causa della sua associazione con altre condizioni autoimmuni [12].
L'insufficienza ovarica prematura (POF) è definita come una condizione di amenorrea con livelli elevati di gonadotropine e bassi livelli di estrogeni prima dei 40 anni. La POF può verificarsi prima o dopo la pubertà. Sono stati identificati due distinti scenari clinici: POF idiopatico con autoimmunità surrenale e con esclusiva autoimmunità ovarica [12].
L'ipofisite linfocitica è una rara lesione infiammatoria della ghiandola pituitaria. Circa 500 casi sono stati riportati in letteratura dal rapporto iniziale nel 1962 e forte è l'associazione ad altri disordini autoimmuni [12 16].

Immunodeficienze e alterata tolleranza centrale

La tolleranza centrale è indotta in linfociti immaturi autoreattivi nei confronti di antigeni degli organi linfoidi primari. Ciò permette che non vi siano linfociti B immaturi in grado di reagire contro gli antigeni *self* presenti nel midollo osseo e linfociti T immaturi in grado di reagire contro gli antigeni *self* nel timo [17]. Questo fenomeno è possibile poiché durante la maturazione

dei linfociti B nel midollo osseo e dei linfociti T nel timo quei linfociti che riconoscono antigeni *self* subiscono delezione clonale e muoiono per apoptosi (selezione negativa) oppure, nel caso dei linfociti B, sono costretti a subire un processo di *editing* recettoriale che non li renderà più reattivi verso il *self* [18 19]. Una piccola parte dei linfociti T CD4+ reattivi verso il *self* può però differenziarsi in linfociti T CD4+ regolatori evitando l'apoptosi. Il timo svolge dunque un ruolo fondamentale in questi processi permettendo di generare un ampio repertorio di cellule T e di indurre la tolleranza al *self*. Questi processi richiedono una corretta espressione del recettore delle cellule T (TCR) e un normale sviluppo e *cross-talk* delle cellule T [20]. Qualora una o più di questi meccanismi dovessero essere alterati, come accade in alcune IDP, si assiste allo sviluppo di malattie autoimmuni (Fig. 1).

Una causa genetica di poliendocrinopatia: l'APS1/APECED

Il gene *AIRE*, *Autoimmune Regulator*, induce l'espressione di una serie di antigeni tessuto specifici promuovendo la delezione clonale di quei cloni linfocitari che posseggono un TCR con affinità molto elevata (selezione negativa). Il gene *AIRE* è inoltre coinvolto nel differenziamento delle cellule T regolatorie timiche [21]. L'APECED o APS1 (OMIM 240300) è un'immunodeficienza primitiva a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene *AIRE*.

Il fenotipo clinico, conseguenza di una perdita di funzione di questo fattore di trascrizione cruciale per la tolleranza immunologica, si traduce in una poli-autoimmunità organo-specifica in cui spesso è coinvolto il sistema endocrino (insufficienza surrenalica autoimmune, ipoparatiroidismo autoimmune, diabete di tipo 1,

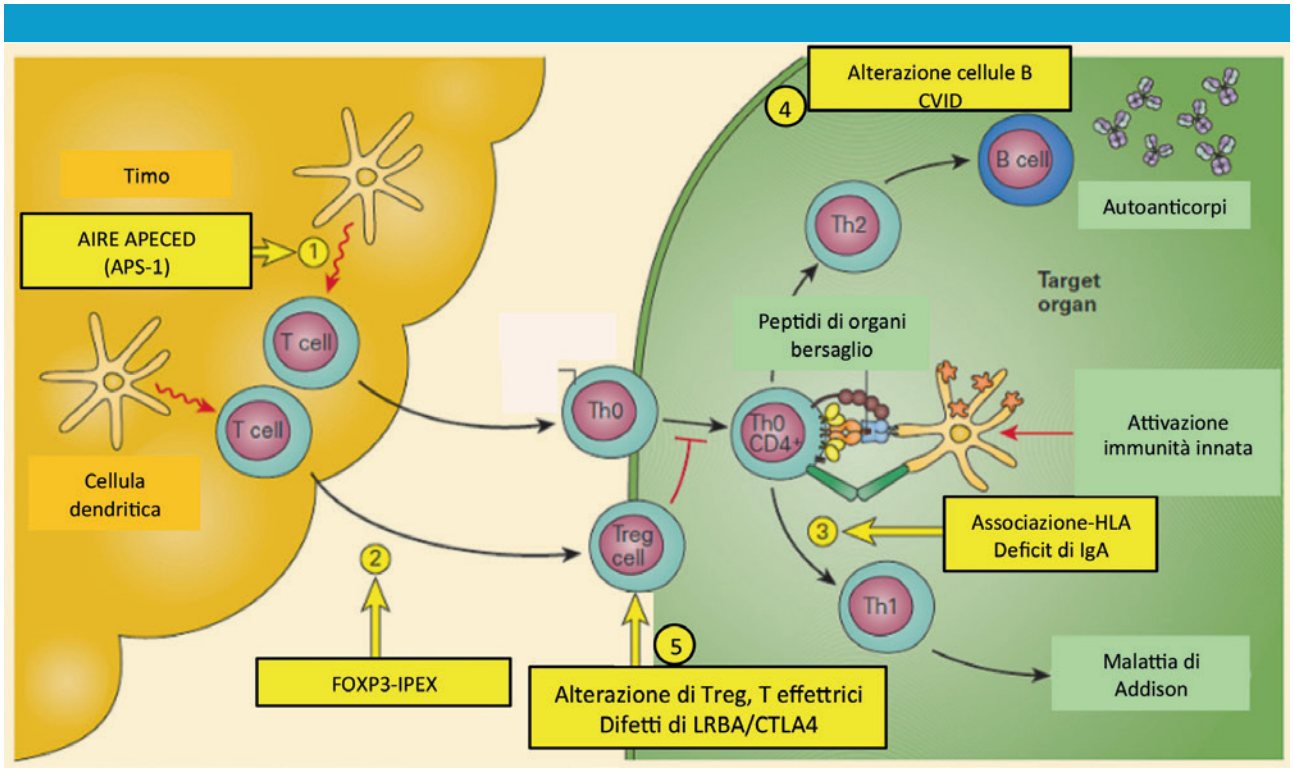

Figura 1. Rappresentazione schematica di difetti immunitari primitivi associati ad autoimmunità ed endocrinopatia.

Mutazioni di AIRE : difetto nelle cellule epiteliali timiche e cellule dendritiche con conseguente rilascio di cellule T autoreattive in periferia, APECED (1); Mutazioni di FOXP3: alterato sviluppo delle cellule T regolatorie, syndrome di IPEX (2); Alterata immunità mucosale, associazione con HLA 8.1, Difetto selettivo di IgA (3); Mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e/o funzione delle cellule B: difettosa cooperazione T-B, produzione di cellule B autoreattive ed autoanticorpi, CVID (4); Mutazioni in CTLA4 e LRBA: alterata funzione delle cellule T regolatorie, eccesso di cellule T effettrici (5) (da Eisenbarth et al., 2004 [47], mod.).

tiroidite autoimmune) [22 23]. Completano il fenotipo altre manifestazioni cliniche causate da uno sbilanciamento del sistema immunitario tra cui più frequentemente si riscontrano candidosi mucocutanea cronica, distrofia ungueale e alopecia. Tipicamente in questa patologia si ritrovano valori elevati di autoanticorpi organo-specifici. L'età di esordio è variabile, soprattutto nella seconda infanzia [24].

Immunodeficienze ed alterata tolleranza periferica-T regolatorie

La tolleranza periferica è indotta in linfociti maturi autoreattivi nei confronti di antigeni *self* degli organi linfoidi secondari e nei tessuti periferici, come tale costituisce uno dei meccanismi di tolleranza più importante dell'organismo. Quei linfociti che rispondono ad antigeni *self* negli organi linfoidi secondari subiscono segnali di morte cellulare per apoptosi. I linfociti T regolatori CD4+CD25+ (Treg) sono un sottotipo di linfociti regolatori di derivazione timica il cui sviluppo e mantenimento è finemente regolato dalla proteina FOXP3 che appartiene ad una famiglia di proteine che hanno funzione di regolatori trascrizionali con funzione di repressori o da attivatori e che sono coinvolti in processi quali lo sviluppo del timo, il differenziamento-cellulare e la regolazione della funzione linfocitaria [25].

La sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (IPEX)

La sindrome IPEX (disfunzione del sistema immunitario, poliendocrinopatia ed enteropatia legata al cromosoma X) è un'immunodeficienza primitiva a trasmissione legata al cromosoma X dovuta a mutazioni nella proteina FOXP3 e conseguente alterazione della maturazione e funzione delle cellule T regolatorie [26 27]. Le manifestazioni cliniche, generalmente presenti nella prima infanzia, nei pazienti di sesso maschile, conseguenza di un'alterata tolleranza periferica sono l'enteropatia che si manifesta spesso sin dalla nascita, endocrinopatie (il diabete di tipo I ad esordio precoce, spesso neonatale, tireopatia di origine autoimmune, ipotiroidismo, alterazioni dei livelli ormonali senza manifestazioni cliniche evidenti), manifestazioni cutanee eterogenee (eczema, alopecia, orticaria…). Conseguenza di una immunodisregolazione generalizzata sono state descritte inoltre citopenie autoimmuni, infezioni ricorrenti, alterazioni renali ed epatiche, manifestazioni neurologiche [28]. Anche in questa patologia si riscontrano nella maggior parte dei casi autoanticorpi verso vari organi, quali tiroide, isole pancreatiche, piastrine, eritrociti, muscolo liscio e intestino [29 30].

I difetti di CTLA4 e LRBA

Mutazioni del gene proteina 4 associata a linfociti citotossici *(CTLA-4)* e nel gene Lipopolysaccharide-Responsive, *Beige-like Anchor-protein (LRBA)* sono ereditate rispettivamente in maniera autosomica dominante con penetranza incompleta e in maniera autosomica recessiva. Entrambe sono la causa di una immunodeficienza primitiva caratterizzata da disregolazione immunitaria ed autoimmunità multi-organo e coinvolgimento del sistema endocrino (tireopatia, diabete di tipo 1…) [31-33]. CTLA-4 è espressa sulle cellule Treg, molecola regolatrice, con attività soppressoria, dell'attivazione delle cellule T [34]. LRBA è una proteina coinvolta nel traffico intracellulare endosomiale e in particolare è stato descritto un suo coinvolgimento nella degradazione o meno di CTLA-4 [35]. Pertanto, entrambe queste proteine, qualora mutate, causano un'alterata funzione immunosoppressiva delle cellule T reg, meccanismo alla base dei fenomeni autoimmuni ed immunodisregolatori descritti in queste sindromi [36].

Immunodeficienze umorali

Il deficit selettivo di IgA

Il difetto selettivo di IgA è il difetto immunitario primitivo più frequente con una prevalenza in Europa di 1:500. Lo spettro fenotipico include forme completamente asintomatiche fino a forme caratterizzate da infezioni ricorrenti e/o gravi e fenomeni di immunodisregolazione quali atopia e autoimmunità [37]. Ad oggi non è stata identificata un'eziologia genetica chiara sebbene in recenti studi di associazione *genome-wide* siano stati identificati alcuni genotipi HLA più frequenti in questo gruppo di pazienti oltre che alterazioni in vari geni coinvolti nella produzione di IgA a livello intestinale e nella funzionalità delle cellule T regolatorie [38 39]. Questi dati potrebbero in parte spiegare l'associazione clinica con malattie autoimmuni e in particolare con le endocrinopatie [40].

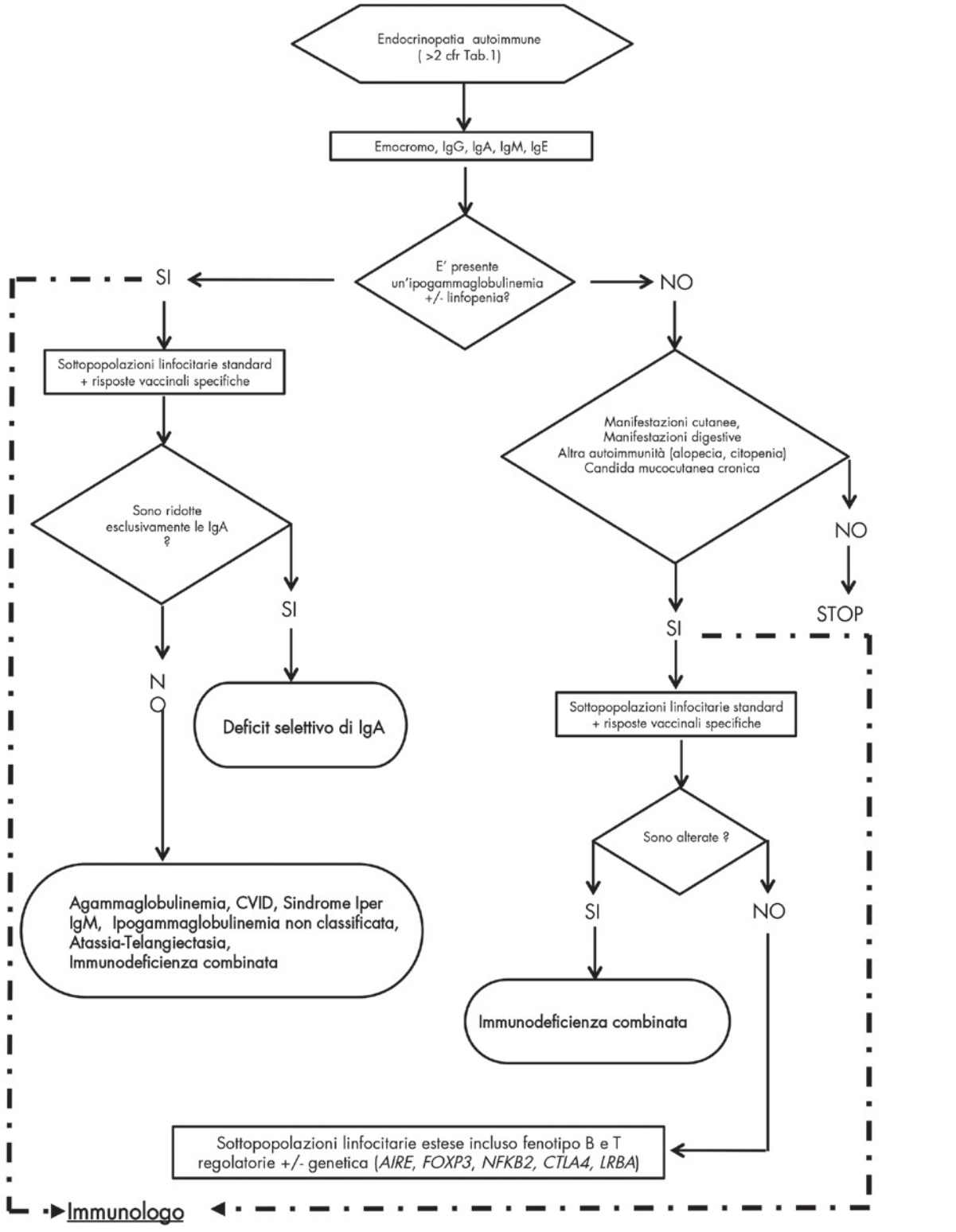

Figura 2. Algoritmo diagnostico: dalle endocrinopatie al sospetto di IDP.

L'immunodeficienza comune variabile

L'immunodeficienza comune variabile(CVID) è dopo il difetto selettivo di IgA la forma di difetto di anticorpi con più elevata prevalenza. Comprende un gruppo eterogeneo di malattie del sistema immunitario la cui principale caratteristica è l'ipogammaglobulinemia di classe IgGed IgA associata o meno alla riduzione IgM, dovuta a un'alterata maturazione e omeostasi delle cellule B con conseguenti alterazioni nel compartimento B e T cellulare. Alcune forme sono state caratterizzate da un punto di vista genetico ma molti casi rimangono ad oggi senza correlazione genotipo-fenotipo. Meccanismi quali alterazioni nella funzionalità dell'immunità T cellulare e nella secrezione di citochine infiammatorie sono stati inoltre riportati in letteratura [41]. Il fenotipo clinico è piuttosto eterogeneo e circa il 20% dei pazienti presenta malattie autoimmuni tra cui endocrinopatie [42-44]. Nell'ambito delle CVID una forma in cui è descritta una particolare associazione con disordini del sistema endocrino è la sindrome di DAVID. Si tratta di una condizione rara che associa all'immunodeficienza la presenza di alterazioni dell'ipofisi con deficit centrale di ACTH. In queste forme è stata identificata la causa genetica in mutazioni nel gene *NFKB2* il cui ruolo nella genesi di questa particolare endocrinopatia resta ancora da chiarire [45 46].

Conclusioni

In letteratura, seppure manchino delle *review* sistematiche su ampie coorti di pazienti nei vari paesi, è crescente il numero di casi riportati di endocrinopatia in varie forme di IDP. La presenza di un'endocrinopatia associata ad elementi clinici suggestivi di IDP o la concomitanza di 2 o più endocrinopatie nello stesso soggetto possono essere indicative di un'immunodisregolazione sottostante e di una suscettibilità genetica predisponente. Pertanto in questi casiè raccomandabile effettuare uno screening immunologico al fine di effettuare una diagnosi precoce, anticipare le complicanze e migliorare la gestione clinico-terapeutica di quadri complessi (Fig. 2). L'identificazione e lo studio delle immunodeficienze primitive in quanto malattie monogeniche associate ad endocrinopatierappresenta un utile strumento per migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici e molecolari alla base dell'insorgenza di queste manifestazioni e delle correlazioni esistenti tra sistema immunitario e sistema endocrino. Queste conoscenze potrebbero inoltre aprire le porte all'utilizzo di terapie più specifiche e basate sul meccanismo soprattutto nelle forme poco rispondenti alle terapie convenzionali.

Take home messages

Quando pensare ad un'immunodeficienza in caso di endocrinopatia

- Esordio precoce: manifestazioni endocrinologiche in età pediatrica.
- Origine autoimmunitaria dell'endocrinopatia: sintomo di immunodisregolazione.
- Associazione di due o più patologie del sistema endocrino.
- Associazione con storia di infezioni ricorrenti e/o gravi.
- Associazione con altre manifestazioni cliniche: sintomi cutanei, sintomi digestivi, autoimmunità.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018;38:129-43.

2 Yu JE, Orange JS, Demirdag YY. New primary immunodeficiency diseases: context and future. Curr Opin Pediatr 2018;30:806-20.

3 Abolhassani H, Rezaei N, Mohammadinejad P, et al. Important differences in the diagnostic spectrum of primary immunodeficiency in adults versus children. Expert Rev Clin Immunol 2015;11:289-302.

4 Srinivasa BT, Alizadehfar R, Desrosiers M, et al. Adult primary immune deficiency: what are we missing? Am J Med 2012;125:779-86.

5 Rae W, Ward D, Mattocks CJ, et al. Autoimmunity/inflammation in a monogenic primary immunodeficiency cohort. Clin TranslImmunol 2017;6:e155.

6 Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: lessons from polygenic traits and monogenic defects. J Allergy ClinImmunol 2016;137:3-17.

7 Nozaki T, Takada H, Ishimura M, et al. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. Clin Endocrinol (Oxf) 2012;77:628-34.

8 Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2018;19(Suppl 27):7-19.

9 Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. Lancet Lond Engl 2014;383:69-82.

10 Bruno G, Maule M, Merletti F, et al. Age-period-cohort analysis of 1990-2003 incidence time trends of childhood diabetes in Italy: the RIDI study. Diabetes 2010;59:2281-7.

11 El Essawy B, Li XC. Type 1 diabetes and T regulatory cells. Pharmacol Res 2015;98:22-30.

12 Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. J Allergy ClinImmunol 2010;125(2 Suppl 2):S226-37.

13 Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014;18:3611-8.

14 Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, et al. Analysis of the CTLA-4, CD28, and inducible costimulator (ICOS) genes in autoimmune thyroid disease. Genes Immun 2003;4:586-93.

15 Manso J, Pezzani R, Scarpa R, et al. The natural history of autoimmune Addison's disease with a non-classical presentation: a case report and review of literature. Clin Chem Lab Med 2018;56:896-900.

16 Caturegli P, Lupi I, Landek-Salgado M, et al. Pituitary autoimmunity: 30 years later. Autoimmun Rev 2008;7:631-7.

17 Xing Y, Hogquist KA. T-cell tolerance: central and peripheral. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4.

18 Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. Trends Immunol 2012;33:256-63.

19 Laan M, Peterson P. The many faces of aire in central tolerance. Front Immunol 2013;4:326.

20 Yamano T, Nedjic J, Hinterberger M, et al. Thymic B cells are licensed to present self antigens for central T cell tolerance induction. Immunity 2015;42:1048-61.

21 Liston A, Lesage S, Wilson J, et al. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. Nat Immunol 2003;4:350-4.

22 Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. Nat Genet 1997;17:399-403.

23 Gambineri E, De Martino M. IPEX e APECED: due esempi di come immunodeficienza e autoimmunità possono coesistere. Riv Immunol Allergol Pediatr 2009;4:12-23.

24 Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermaldystrophy. Immunol Rev 2019;287:103-20.

25 Cepika A-M, Sato Y, Liu JM-H, et al. Tregopathies: monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. J Allergy ClinImmunol 2018;142:1679-95.

26 Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T-cell homeostasis. Curr Opin Rheumatol 2003;15:430-5.

27 Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked: forkhead box protein 3 mutations and lack of regulatory T cells. J Allergy ClinImmunol 2007;120:744–50; quiz 751–2.

28 Gambineri E, Ciullini Mannurita S, et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. Front Immunol 2018;9:2411.

29 Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, et al. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. PloS One 2013;8:e78664.

30 Rosenberg JM, Maccari ME, Barzaghi F, et al. Neutralizing anti-cytokine autoantibodies against interferon-α in immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked. Front Immunol 2018;9:544.

31 Eliana F, Suwondo P, Asmarinah A, et al. The role of cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) gene, thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) gene and regulatory T-cells as risk factors for relapse in patients with graves disease. Acta Medica Indones 2017;49:195-204.

32 Hou TZ, Verma N, Wanders J, et al. Identifying functional defects in patients with immune dysregulation due to LRBA and CTLA-4 mutations. Blood 2017;129:1458-68.

33 Houcken J, Degenhart C, Bender K, et al. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. J Clin Endocrinol Meta 2018;103:1977-84.

34 Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. Nat Med 2014;20:1410-6.

35 Lo B, Zhang K, Lu W, et al. Autoimmune disease. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science 2015;349:436-40.

36 Lo B, Abdel-Motal UM. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. Curr Opin Immunol 2017;49:14-9.

37 Moschese V, Chini L, Graziani S, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. Eur J Pediatr 2019;178:51-60.

38 Mohammadi J, Ramanujam R, Jarefors S, et al. IgA deficiency and the MHC: assessment of relative risk and microheterogeneity within the HLA A1 B8, DR3 (8.1) haplotype. J ClinImmunol 2010;30:138-43.

39 Bronson PG, Chang D, Bhangale T, et al. Common variants at PVT1, ATG13-AMBRA1, AHI1 and CLEC16A are associated with selective IgA deficiency. Nat Genet 2016;48:1425-9.

40 Giza S, Kotanidou E, Papadopoulou-Alataki E, et al. Prevalence of selective immunoglobulin A deficiency in Greek children and adolescents with type 1 diabetes. World J Pediatr 2016;12:470-6.

41 Ameratunga R, Lehnert K, Woon S-T, et al. Diagnosing common variable immunodeficiency disorder in the era of genome sequencing. Clin Rev Allergy Immunol 2018;54:261-8.

42 Jørgensen SF, Fevang B, Aukrust P. Autoimmunity and inflammation in cvid: a possible crosstalk between immune activation, gut microbiota, and epigenetic modifications. J ClinImmunol 2019;39:30-6.

[43] Johnston S, Virgo P, Unsworth D. Type 1 diabetes mellitus masking primary antibody deficiency. J Clin Pathol 2000;53:236-7.

[44] Struja T, Kutz A, Fischli S, et al. Is Graves' disease a primary immunodeficiency? New immunological perspectives on an endocrine disease. BMC Med 2017;15:174.

[45] Brue T, Quentien M-H, Khetchoumian K, et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. BMC Med Genet 2014;15:139.

[46] Lal RA, Bachrach LK, Hoffman AR, et al. A case report of hypoglycemia and hypogammaglobulinemia: DAVID syndrome in a patient with a novel NFKB2 mutation. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:2127-30.

[47] Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004;350:2068-7.

RIAP Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
uno 2019 ▪ 39-45

Controversie in allergologia pediatrica

L'entusiasmo di noi Junior Member SIAIP che contraddistingue la nostra Società Scientifica interpreterà in questo numero un confronto scientifico su tematiche allergologiche. Lo spunto è giunto dal Convegno "Incontri e Controversie in Immuno-Allergologia Pediatrica", tenuto alle Terme di Comano in data 8 settembre 2018. In tale occasione gli Junior Member SIAIP hanno avuto l'opportunità di essere coinvolti come protagonisti. Si ringraziano gli organizzatori dell'evento di Comano (Dr. Baldo e Prof. Novembre) per la preziosa occasione offerta.

Mattia Giovannini, Carla Mastrorilli, Luca Pecoraro, Riccardo Castagnoli

CONTROVERSIA 1

Allergia alimentare: nella terapia dell'allergia alimentare immunoterapia orale o dieta di eliminazione?

IMMUNOTERAPIA ORALE. Lucrezia Sarti (JM Firenze) - Tutor: Simona Barni (Firenze)

L'allergia alimentare è una condizione clinica che interessa tra lo 0,1 e il 4,2% (circa il 2%) dei bambini in Europa. La terapia tradizionale per l'allergia alimentare è rappresentata da una rigorosa dieta di esclusione per l'alimento verso cui il bambino è allergico. La dieta di eliminazione può comportare in alcuni soggetti, specie in quelli maggiormente allergici, delle restrizioni eccessive andando a impattare negativamente sulla qualità di vita, non solo del bambino, ma dell'intero nucleo familiare, che tende a seguire diete di eliminazione rigide per la paura che il contatto con l'alimento possa provocare delle reazioni anche molto gravi nel familiare allergico. Inoltre, tutte le restrizioni cui un bambino può andare incontro durante una dieta di eliminazione possono comportare un rischio di carenze nutrizionali.
È fondamentale che il bambino e la famiglia siano adeguatamente istruiti sui rischi delle assunzioni involontarie e sul trattamento medico di emergenza, con particolare attenzione alle istruzioni sull'uso dell'adrenalina; anche quest'ultimo aspetto, da cui derivano paure e preoccupazioni sia del bambino sia dei *caregiver*, può generare dei limiti nella socialità del soggetto allergico (partecipazione agli eventi, alle feste, merende a scuola, uscite con gli amici, scelta delle vacanza e dei cibi a ristorante). Un aspetto non di minor conto, è rappresentato dalla neofobia, cioè il rifiuto ad assumere qualsiasi cibo nuovo, un fenomeno sottovalutato che può verificarsi in tutti i bambini e in modo più marcato negli allergici ad alimenti che seguono lunghe diete di eliminazione.
Il commercio e l'industria, inoltre, non aiutano nell'alleggerire queste paure e preoccupazioni: molti prodotti alimentari contengono etichette difficilmente leggibili o con difficoltà di interpretazione, principalmente legata alle diciture "può contenere tracce di…" "prodotto in stabilimento che utilizza anche…" ecc. Gli allergeni alimentari, inoltre, possono talvolta trovarsi "nascosti" all'interno di una determinata fonte alimentare o essere presenti come inalanti nell'ambiente (inalazione di vapori provenienti dalla cottura di un alimento o di alimenti in polvere, rilascio di piccole quantità di alimenti nell'ambiente a seguito dello schiacciamento o della macinatura degli stessi).

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Il razionale della dieta di eliminazione è da ricercare anche nel fatto che la allergia alimentare del bambino, specie per gli alimenti più comuni come latte e uovo, ha una prognosi favorevole; infatti in una buona percentuale di bambini allergici, a 10 anni circa, si verifica una completa risoluzione della malattia. Tuttavia, non deve essere trascurato che l'allergia persiste proprio in bambini più grandi e adolescenti, creando problematiche non di poco conto. L'adolescenza, infatti, è una fase della vita di cambiamento, di frequente ribellione verso la famiglia ma anche verso le istituzioni in genere, è una fase di costante ricerca di accettazione da parte dei pari, una fase in cui ogni differenza in negativo può essere percepita e vissuta con difficoltà dal ragazzo, fino talvolta a perdere la consapevolezza dell'importanza dell'eliminazione dell'alimento e del tenere a portata di mano i presidi di emergenza, con conseguente aumento dei rischi di assunzione accidentale, di reazioni gravi e di mancato trattamento.
In considerazione dei suddetti limiti della dieta di eliminazione, negli ultimi anni si sta verificando un cambiamento concettuale nella gestione dei soggetti con allergia alimentare. Si sta progressivamente passando da un atteggiamento passivo di rigida esclusione a uno attivo di introduzione controllata (la cosiddetta Immunoterapia Orale), un approccio che prevede la graduale introduzione di dosi crescenti dell'alimento indice fino al raggiungimento di una dose soglia che consente il mantenimento di uno stato di desensibilizzazione del soggetto.
Lo scopo iniziale dell'immunoterapia orale è quindi quello di indurre una **desensibilizzazione**, condizione in cui le cellule effettrici coinvolte in una specifica reazione immune sviluppano una reattività minore o divengono non-reattive all'incontro con l'allergene; condizione che nella pratica si traduce in un aumento della soglia di reattività (assunzione di piccole dosi dell'alimento senza comparsa di reazione) e in una riduzione del rischio di reazioni gravi. Da ricordare, tuttavia, che in uno stato di desensibilizzazione il soggetto diviene non-reattivo mentre assume **regolarmente** l'allergene; quando l'assunzione regolare viene meno, si torna al precedente livello di reattività. L'obiettivo a lungo termine della immunoterapia orale è quello di mantenere lo stato di **non-reattività (tolleranza)** in modo persistente attraverso una *down regulation* delle cellule immunitarie (linfociti T_H2) che reagiscono contro l'allergene.
Gli attuali limiti dell'immunoterapia orale sono principalmente due: la possibilità di andare incontro a reazioni avverse e la non completa certezza degli effetti a lunga scadenza in termini di tolleranza. Tali limiti rendono l'immunoterapia orale un approccio sicuramente promettente ma ancora in fase di studio e approvato dall'organizzazione Europea di Allergologia (EAACI) in casi specifici e selezionati. La probabilità di eventi avversi può essere fronteggiata soprattutto attraverso la definizione di protocolli adeguati per il soggetto, oltre che eseguendo questo tipo di percorso in un ambiente ospedaliero adeguato, in grado di gestire le eventuali reazioni che possono incombere nel percorso. È importante riassumere e porre a confronto gli aspetti postivi e negativi dell'immunoterapia orale e della dieta di eliminazione (Fig. 1).
La volontà, la *compliance* e la partecipazione del bambino e dei *caregiver* in un percorso di immunoterapia orale sono fondamentali e rappresentano la *conditio sine qua non* per avviare il trattamento. Per questo motivo i soggetti devono essere adeguatamente informati dal personale medico, attraverso un consenso informato, sulle precauzioni da tenere (in ospedale e a casa) e sui rischi. L'immunoterapia orale è un percorso che deve essere condiviso con la famiglia passo dopo passo. Come ogni approccio terapeutico ha le sue indicazioni, le sue controindicazioni e le sue norme di utilizzo che devono essere ben conosciute dai soggetti che scelgono questo tipo di percorso. Tra le indicazioni, i soggetti che possono beneficiare maggiormente di questo approccio sono indubbiamente quelli che presentano elevato rischio di reazioni gravi da assunzione accidentale, i bambini più grandi (> 4 anni) in cui si prevede una minore probabilità di risoluzione dell'allergia nell'età più avanzata e in generale tutti coloro in cui si riscontra un decadimento della qualità di vita correlato all'allergia. In merito alle norme di utilizzo è fondamentale la collaborazione della famiglia, specie nelle fasi iniziali di *up dosing*. Nella pratica clinica, potremmo paragonare il percorso dell'immunoterapia a una scala in cui la fase di salita, che corrisponde all'incremento della dose di alimento indice, è attuata in ambiente protetto sotto stretto controllo medico, invece la fase di plateau, cioè la fase di mantenimento dello stato di desensibilizzazione, è svolta a domicilio. Generalmente intercorre un tempo variabile di 1-3 mesi tra i vari gradini di incremento. Indubbiamente la fase di salita è quella con maggiore probabilità di reazione e in cui sono fondamentali le conoscenze mediche del livello di rischio di ciascun paziente per stabilire quanto ampio può essere il gradino in salita; non

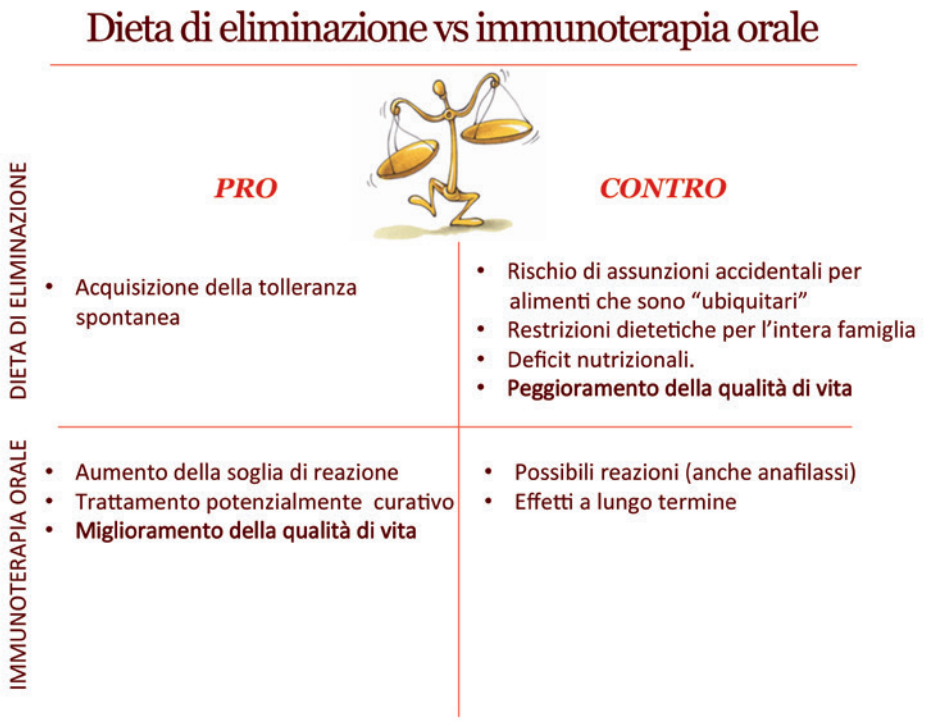

Figura 1.

meno importante è però la fase di mantenimento che è svolta a domicilio, in cui è necessario essere attenti e seguire specifiche indicazioni per ridurre il rischio di reazione, tra le quali:

- assumere sempre la dose di mantenimento dell'alimento indice a stomaco pieno;
- attendere almeno tre ore dopo l'assunzione dell'alimento prima di eseguire attività fisica intensa;
- evitare assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei se non strettamente necessari, specie acido acetilsalicilico, dato che è stato dimostrato che questi farmaci aumentano l'assorbimento intestinale e quindi la quantità di allergene;
- dimezzare la dose o interrompere temporaneamente l'assunzione in caso di episodi infettivi intercorrenti;

In conclusione, l'immunoterapia orale è ad oggi un approccio promettente e attivo nella gestione della allergia alimentare che tuttavia necessita di ulteriori studi per la definizione di protocolli standardizzati e dei risultati attesi a lungo termine.

Bibliografia di riferimento

Jones CJ, Llewellyn CD, Frew AJ, et al. Factors associated with good adherence to self-care behaviours amongst adolescents with food allergy. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:111-8.

Novembre E, Leo G, Cianferoni A, et al. Severe hypoproteinemia in infant with AD. Allergy 2003;58:88-9.

Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al.; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy 2018r;73:799-815.

Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, et al. Quality of life of food-allergic patients before, during, and after oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:429-436.e2.

DIETA DI ELIMINAZIONE. Luca Pecoraro (JM Verona) - Tutor: Pasquale Comberiati (Pisa)

Attualmente non esistono trattamenti approvati per l'allergia alimentare e la gestione si limita all'eliminazione rigorosa dell'alimento dalla dieta e alla prescrizione di adrenalina auto-iniettabile per eventuali reazioni gravi. La dieta di eliminazione è una strategia terapeutica che espone al rischio di reazioni allergiche da ingestione accidentale. Tale rischio rimane molto elevato, soprattutto per alimenti molti diffusi e causa frequente di allergia in età pediatrica, quali latte, uovo e frutta a guscio. La dieta di eliminazione espone anche al rischio di carenze nutrizionali e ritardo di crescita, qualora venga eseguita senza un adeguato supporto medico. I bambini con allergia alimentare devono infatti essere monitorati anche con controlli clinici regolari per valutare l'accrescimento e la necessità di supporti nutrizionali specifici. La dieta di eliminazione ha un forte impatto sulla qualità di vita della famiglia e del paziente allergico. La continua attenzione ad evitare l'allergene e la paura di eventuali reazioni da assunzione accidentale genera uno stato di ansia continua, con conseguente compromissione dei rapporti interpersonali ed isolamento sociale. In Italia esiste una normativa in materia di etichettatura dei prodotti alimentari che prevede l'obbligo di specificare l'eventuale presenza dei più frequenti allergeni alimentari tra gli ingredienti del prodotto. Tuttavia, le aziende produttrici non sono obbligate ad inserire indicazioni precauzionali relative all'eventualità di un contatto del prodotto con allergeni alimentari e quando anche siano presenti, non consentono di escludere in modo assoluto la presenza di contaminazioni dovute a particelle residue negli stabilimenti condivisi o adiacenti, esistendo quindi una ragionevole possibilità di contaminazione da parte di quell'ingrediente. L'educazione alla corretta lettura delle etichette alimentari risulta quindi una pratica fondamentale nella gestione della dieta di eliminazione per le allergie alimentari, così come l'istruzione circa le possibili contaminazioni crociate che si possono verificare quando un determinato allergene si localizza accidentalmente in un altro alimento, sulla superficie di un oggetto o nella saliva. La maggior parte dei bambini con allergia al latte vaccino e all'uovo, tollera questi alimenti se ben cotti in matrice di grano (es. biscotti, muffin, ciambellone). Questa possibile tolleranza va sempre verificata in ambiente ospedaliero, e consente di ampliare la dieta migliorando la qualità di vita. L'immunoterapia orale (OIT) per alimenti rappresenta una strategia terapeutica emergente per l'allergia alimentare. Il principio di base dell'OIT è quello di far assumere piccole dosi dell'alimento a cui si è allergici in ambiente ospedaliero, per poi aumentarle progressivamente fino al raggiungimento di una dose di mantenimento, che va assunta quotidianamente. Per i bambini con allergia persistente a latte vaccino, uovo e arachidi, l'OIT consente di indurre una desensibilizzazione parziale o completa (ovvero un incremento della dose di reattività) nella maggior parte dei casi. Tuttavia, tale effetto sembra essere transitorio in quanto si mantiene fintanto che l'alimento in questione viene assunto regolarmente nella dieta. Inoltre, la maggior parte dei partecipanti presenta reazioni allergiche, soprattutto durante la fase iniziale di incremento. Sebbene queste reazioni siano spesso lievi (a carico del cavo orale e del sistema gastrointestinale), reazioni gravi anafilattiche possono verificarsi, ed è segnalato che fino al 30% dei partecipanti abbandona tale trattamento. Per questi motivi l'OIT non può essere proposto in maniera indistinta, ma occorre selezionare una famiglia molto motivata, che sia in grado di gestire eventuali reazioni avverse. Similmente l'OIT può essere eseguita solo in centri altamente specializzati.

Bibliografia di riferimento

Calvani M, Paravati F, Arasi S, et al. Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica. RIAP 2018;32(01):s1-s52.

Giovannini M, Barni S, Mori F, et al. L'allergene nascosto. RIAP 2018;32(02):33-41.

Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. J Allergy Clin Immunol 2016;137:972-982.

CONTROVERSIA 2

La dermatite atopica causa l'allergia alimentare?

Sì. Alice Marzatico (JM Bologna) - Tutor: Giampaolo Ricci (Bologna)

Il noto legame tra la dermatite atopica (DA), l'allergia alimentare e le allergie respiratorie può essere rappresentato attraverso la sequenza clinica della marcia atopica. Essendo spesso la DA la prima manifestazione della marcia atopica, è stato ipotizzato che possa essa stessa essere la causa dell'aumento del rischio di sviluppare l'allergia alimentare e le allergie respiratorie. Diversi studi hanno analizzato l'associazione tra la DA e l'allergia alimentare e tra questi si riporta un lavoro del 2014 di Flohr et al. su *J Invest Dermatol*, condotto su 619 lattanti di 3 mesi alimentati esclusivamente con latte materno, sottoposti a prick test per 6 allergeni alimentari (latte, uovo, merluzzo, sesamo, grano, arachide), alla misurazione del TEWL (*transepidermal water loss*) e alla ricerca di eventuali mutazioni dei geni della *filaggrina*. Da questo studio è emerso che la presenza e la severità della DA erano associate significativamente con lo sviluppo di sensibilizzazione agli allergeni alimentari. Anche l'aumento del TEWL misurato, indice di alterazione della barriera cutanea, era un fattore di rischio positivo ed indipendente per lo sviluppo di sensibilizzazione, mentre non è stata riscontrata una correlazione significativa con la presenza di mutazioni della *filaggrina*. Sulla base di tali osservazioni, gli autori hanno ipotizzato che, considerando che i soggetti alimentati esclusivamente con il latte materno riceverebbero solo una scarsa quantità di proteine alimentari, la sensibilizzazione agli allergeni alimentari non avverrebbe a livello gastrointestinale ma attraverso la cute, mediante attivazione dell'immunità innata.
L'associazione tra DA ed allergia alimentare viene confermata anche in una review del 2016, in cui è stata osservata una correlazione significativa tra la DA e la sua severità con lo sviluppo di sensibilizzazione ed allergia alimentare. La review analizza inoltre la relazione temporale che intercorre tra lo sviluppo della DA e la comparsa dell'allergia alimentare, riportando i dati di uno studio in cui è stato effettuato un follow-up su 562 bambini reclutati alla nascita e valutati dai 3 mesi ai 6 anni di età attraverso esame clinico, prick test, IgE sieriche ed eventuale oral food challenge in base alle linee guida EAACI. Dai dati analizzati è emerso che la DA insorgeva prima rispetto all'allergia alimentare documentata al challenge nel corso del follow-up, motivo per cui gli autori hanno ipotizzato l'esistenza di una relazione causale tra DA ed allergia alimentare.
Questa relazione causale potrebbe essere spiegata dall'ipotesi della disfunzione della barriera epidermica che caratterizza i soggetti affetti da DA. La cute danneggiata favorirebbe l'ingresso di allergeni ambientali, tra cui gli allergeni alimentari, con successiva attivazione dell'immunità innata. La stimolazione antigenica causerebbe un danno tissutale con produzione di citochine pro-allergiche (IL-25, 33, TSLP *thimic stromal limphopoietin*). La migrazione delle APC (*Antigen Presenting Cells*) ai linfonodi loco-regionali indurrebbe l'attivazione dell'immunità adattativa con attivazione di una risposta T_H2 e produzione di IgE. Successivamente le cellule T attivate migrerebbero attraverso il circolo sistemico in altri organi, tra cui l'apparato gastrointestinale e respiratorio, favorendo lo sviluppo dell'allergia alimentare e delle allergie respiratorie.
Una recente review del 2018 ipotizza l'esistenza di un modello "cute-intestino-polmone", secondo il quale la disfunzione della barriera epidermica nella DA determinerebbe la sensibilizzazione agli allergeni ambientali ed una risposta infiammatoria di tipo T_H2 sistemica che indurrebbe una compromissione della barriera epiteliale in altri organi, tra cui intestino e vie aeree. Infatti, nei soggetti con DA sono state osservate alterazioni strutturali, di barriera, immunologiche e della flora batterica commensale a livello cutaneo, gastrointestinale e respiratorio, che determinerebbero una aumentata permeabilità nei confronti degli allergeni in queste sedi.
I soggetti con DA presenterebbero a livello dell'epitelio del lume gastrointestinale ridotti livelli di IgA, un'alterata flora batterica commensale, una minor quantità di metaboliti protettivi e un'alterazione delle *tight junctions*, con conseguente aumento della permeabilità intestinale e maggior penetrazione degli allergeni. Citochine infiam-

matorie come l'IL-25, IL-33 e TSLP prodotte a livello sistemico nei soggetti con DA, indurrebbero l'attivazione dei macrofagi e la successiva attivazione dei T_H2.
Sulla base dell'ipotesi che la DA sia la causa del successivo sviluppo di allergia alimentare ed allergie respiratorie, sono attualmente in studio delle possibili strategie di prevenzione della progressione clinica attraverso la marcia atopica. Recenti studi hanno osservato che l'applicazione regolare di emollienti fin dalle prime settimane di vita riduce significativamente lo sviluppo di DA in soggetti a rischio. Vi sono degli studi in corso che stanno indagando se la regolare applicazione di emollienti dalle prime epoche di vita sia in grado di ridurre anche lo sviluppo dell'allergia alimentare e delle allergie respiratorie.
Alla luce di quanto esposto, bisogna comunque sottolineare che non tutti i soggetti mostrano l'evoluzione clinica caratteristica della marcia atopica. Inoltre, non tutti i bambini affetti da DA presentano sensibilizzazione allergica. Pertanto, oltre all'ipotesi della disfunzione della barriera epidermica, vi devono essere altri meccanismi alla base dello sviluppo dell'allergia alimentare.

Bibliografia di riferimento

Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1723-34.

Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1071-8.

Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. Br J Dermatol 2018;179:570-81.

No. Diana De Bellis (JM Milano) - Tutor: Neri Pucci (Firenze)

Negli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi dai quali emerge un nesso causale tra dermatite atopica ed allergia alimentare, alla base della cosiddetta "marcia atopica". Il meccanismo patogenetico consisterebbe nell'alterata funzione di barriera cutanea, che determinerebbe il passaggio di allergeni ambientali nel circolo sanguigno, che da qui raggiungerebbero il sistema gastroenterico. Numerosi fattori contribuirebbero a questo fenomeno, tra cui difetti genetici quali la mutazione del gene della filaggrina. Eppure, sembra che non sempre le cose stiano così…
Innanzitutto, è noto che la diagnosi di dermatite atopica è esclusivamente clinica, non risultando necessari né la determinazione di IgE sieriche, né gli Skin Prick Test (SPT). Sorge quindi spontanea una domanda: è davvero "atopica" la dermatite atopica?
Sono descritti due fenotipi di dermatite atopica: intrinseca ed estrinseca. Il fenotipo estrinseco è anche definito "IgE high type"; al contrario, il fenotipo intrinseco è chiamato "IgE low type" ed è caratterizzato da normali livelli di IgE sieriche totali, assenza di IgE sieriche specifiche e SPT negativi per i più comuni allergeni inalanti e alimentari. Esso è chiamato anche "dermatite atopiforme". In uno studio giapponese sono stati confrontati pazienti con dermatite atopica intrinseca ed estrinseca. Nel gruppo con fenotipo estrinseco si osservava un elevato livello di IgE sieriche totali, > 550 kU/L. Sono state riscontrate anche altre caratteristiche: eosinofilia, una maggior percentuale di mutazioni del gene della filaggrina, una più elevata espressione citochinica CCL17/TARC e quindi attivazione dei linfociti T_H2. Conseguentemente, si osservava una maggiore alterazione della permeabilità di barriera (aumentata TEWL, Transepidermal Water Loss). Parallelamente, dal punto di vista clinico questi pazienti avevano manifestazioni più gravi (punteggi SCORAD più elevati) e un'alterata sensibilità cutanea allo stimolo elettrico.
Al contrario, nel gruppo di pazienti con fenotipo intrinseco si riscontravano livelli di IgE totali sieriche inferiori (< 200 kU/L), minor prevalenza di mutazioni del gene della filaggrina (2/19 pazienti vs 8/18), assenza di IgE specifiche e SPT negativi per un pannello standard di allergeni comuni, pattern immunologico prevalente di tipo T_H1-IFNγ, normale permeabilità cutanea. Dal punto di vista clinico i pazienti avevano varianti cliniche

più lievi e normale sensibilità cutanea allo stimolo elettrico. Patogeneticamente sembrerebbe che nel fenotipo estrinseco l'alterata permeabilità di barriera determinerebbe un infiltrato di eosinofili e T_H2; al contrario, questo meccanismo viene ad essere inibito dalla presenza dell'IFNγ nel fenotipo intrinseco. Infatti, il ruolo di IFNγ è quello di stimolare i cheratinociti ad innescare la cascata citochinica T_H1 e di inibire le cellule di Langerhans a promuovere la cascata citochinica T_H2. In tale ambito potrebbe svolgere un ruolo anche l'IL-18, i cui livelli sierici sono aumentati in modelli murini con dermatite atopica di tipo intrinseco. È noto, infatti, che IL-18 promuove la produzione di IFNγ. Nell'uomo tuttavia gli studi a tal proposito sono ancora poco chiari, per cui il ruolo di tale citochina è ancora tutto da scoprire. Da quanto precedentemente detto, si potrebbe dedurre che il fenotipo estrinseco sia quello correlato alle allergie e quindi propriamente "atopico", al contrario del fenotipo intrinseco. Tuttavia, in uno studio italiano si è visto come ben il 66,6% dei pazienti con fenotipo intrinseco avevano patch test positivi per acaro della polvere, contro il 47,4% dei pazienti con fenotipo estrinseco. La contraddizione è però soltanto apparente, in quanto è noto che i patch test rispecchiano meccanismi immunologici di tipo cellulo-mediato. Infatti, nello studio di Kabashima-Kubo ben il 75% dei pazienti con fenotipo estrinseco mostrava un elevato RAST verso Dermatophagoides pteronyssus (>100 kU/L). Nessuno dei pazienti con dermatite atopica tipo intrinseco mostrava tale score.

È stato anche ipotizzato un ruolo dei metalli nella patogenesi del fenotipo intrinseco. Infatti, già Shanon nel lontano 1965 riportava che pazienti con allergia ai metalli avevano lesioni cutanee simili alla dermatite atopica, che in questo caso rinominò "dermatite pseudo-atopica". Recentemente si è visto che soggetti con dermatite atopica intrinseca mostrano con maggior frequenza patch test positivi per cobalto, cromo e nichel. Ci troveremmo quindi di fronte a due possibilità: il paziente con fenotipo estrinseco è un soggetto atopico, sensibilizzato mediante antigeni proteici. Dall'altro lato abbiamo invece il paziente con fenotipo intrinseco, sensibilizzato mediante antigeni non proteici, ad esempio metalli.

In base ad esordio e durata dei sintomi questo caso distinguiamo tre fenotipi di dermatite atopica:

- precoce transitorio: comparsa dei sintomi prima dei 2 anni di vita e regressione completa entro i 4 anni;
- precoce persistente: comparsa dei sintomi entro i 2 anni di vita e persistenza fino ai 6 anni;
- tardivo: comparsa dei sintomi oltre i 2 anni di vita.

In un interessante lavoro pubblicato su JAMA Pediatrics nel 2017 è stata studiata l'associazione tra ciascuno di questi tre fenotipi e, rispettivamente, l'insorgenza di allergia alimentare, rinocongiuntivite e asma. Sorprendentemente, si è visto che i fenotipi tardivi hanno una minor associazione con allergia alimentare e asma (addirittura un Odds Ratio < 1).

In conclusione, è ormai noto che esiste un'associazione tra dermatite atopica e allergia alimentare. Tuttavia, ultimamente sembra evidente che la dermatite atopica non è una realtà clinica unica: al suo interno sono inclusi fenotipi diversi, sia per il pattern immunologico che per l'età di insorgenza e di regressione dei sintomi. Di conseguenza, ciascuna di quelle realtà cliniche che ad oggi vengono inglobate sotto la dicitura "dermatite atopica", domani potrebbe avere una propria nomenclatura specifica.

Bibliografia di riferimento

Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C, et al. Results of atopy patch tests with house dust mites in adults with 'intrinsic' and 'extrinsic' atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:450-4.

Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, et al. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. J Dermatol Sci 2012;67:37-43.

Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. JAMA Pediatrics 2017;171:655.

Shanon J. Pseudo-atopic dermatitis. Contact dermatitis due to chrome sensitivity simulating atopic dermatitis. Dermatologica 1965;131:176-90.