

ISSN 2038-2553

Anno 40 - 2021 • Volume 39, n.1

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**L'Anello di Waldeyer  
e suo possibile ruolo  
nella SLIT**

**I linfociti T  
regolatori follicolari e ITS**

**Fotodermatosi:  
un approccio pratico**

**Le oleosine  
e la loro rilevanza clinica**



## AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

Lofarma S.p.A.  
Viale Cassala 40, 20143 - Milano  
tel. +39 02 581981  
fax +39 02 8322512  
e-mail: [redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it)  
[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)  
[www.lofarma.com](http://www.lofarma.com)

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980  
Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su  
**[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)**

## ERRATA CORRIGE

*Riportiamo l'intero paragrafo di cui una parte è stata erroneamente tralasciata nell'articolo pubblicato sul numero:*

Anno 39 - 2020 • Vol. 38, n. 3, pagina 108

### **Monitoraggio e gestione del paziente allergico nell'era digitale**

Salvatore Tripodi  
Paolo Maria Matricardi

#### **Aderenza all'immunoterapia sublinguale**

L'unica opzione di trattamento che modifica la malattia per la rinocongiuntivite allergica e l'asma finora è l'immunoterapia allergene specifica, che viene per lo più somministrata sotto forma di iniezioni ripetute sottocutanee o di assunzione giornaliera di compresse/gocce sublinguali. Uno dei problemi più rilevanti legati alla somministrazione quotidiana a lungo termine di immunoterapia sublinguale (SLIT) è la scarsa compliance ed il tasso di abbandono scolastico. Solo il 50 e il 20% dei pazienti che iniziano il trattamento con SLIT continuano la somministrazione giornaliera rispettivamente nel secondo e terzo anno di trattamento (39). Confrontando l'aderenza a lungo termine di un piccolo gruppo di pazienti sottoposti a SLIT con il consueto supporto assistenziale rispetto a un gruppo di pazienti che ricevevano SLIT più il monitoraggio digitale dell'aderenza tramite AllergyMonitor, abbiamo osservato una netta riduzione del tasso di abbandono nel secondo anno di terapia (Figura 4), (14).

*Ci scusiamo con i Lettori e con gli Autori per l'errore*  
La redazione

#### **In copertina:**

Montagne Arcobaleno, Parco Geologico Nazionale di Zhangye Danxia, Cina.

L'immagine che si è scelta come cover di questo numero del Notiziario sembra il frutto delle pennellate di una tela da parte di un artista che si è sbizzarrito a miscelare i vari colori della sua tavolozza. In realtà si tratta di un vero e proprio spettacolo creato dalla natura; più precisamente l'immagine immortala le incredibili formazioni rocciose note come Montagne Arcobaleno (per la molteplicità dei colori che le contraddistinguono) che si possono osservare visitando il Parco Geologico Nazionale di Zhangye Danxia, nella Cina nord occidentale.

Il paesaggio è talmente unico che nel 2010 è stato dichiarato dall'Unesco "Patrimonio dell'Umanità", ed inoltre è stato usato da diversi set cinematografici tra cui film come Aviator. Le Montagne Arcobaleno di Zhangye Danxia si estendono per 300 chilometri quadrati e regalano uno scenario dal singolare effetto cromatico che vagamente ricorda quello delle bottiglie di vetro riempite di strati di sabbia multicolori. I colori insoliti delle rocce derivano dal diverso livello di ossidazione dei vari strati di minerali di differente pigmentazione che si sono depositati nel corso dei secoli e successivamente lavorati dall'incessante azione combinata di pioggia e vento. Le increspature della terra che contribuiscono a rendere ancora più suggestivo il paesaggio sono invece il risultato dello scontro fra la placca indo-australiana e l'Eurasia.



## Istruzioni per gli autori

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline ad essa correlate, rivolta ai Medici ed ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati tra la Redazione e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Il Comitato Scientifico partecipa al reperimento delle informazioni e controlla la correttezza scientifica della rivista; comunque le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Comitato Scientifico o della Redazione.

- I **manoscritti** per la pubblicazione devono venire inviati tramite posta elettronica a: **redazione@lofarma.it**

Nei manoscritti, oltre al nome completo degli Autori, dovrà essere indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.

- Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo senza usare programmi di impaginazione specifici.

- Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in files separati (JPG, TIFF, PDF).

### RIASSUNTO E SUMMARY

Ogni articolo sarà preceduto da un riassunto breve (250 parole, 1700 caratteri spazi inclusi) e da un summary in inglese più ampio (450 parole, 3000 caratteri spazi inclusi).

- **Parole chiave:** la lista di 4-8 parole chiave deve mettere in evidenza gli argomenti più significativi trattati nel lavoro.

### BIBLIOGRAFIA

La bibliografia verrà scritta in base alle indicazioni riportate di seguito:

- **Lavori comparsi in periodici:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo del lavoro, titolo abbreviato del periodico, anno, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Es: *Holt PG - Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. Allergy 1998;4:16-19.*

- **Monografie e i trattati:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo, editore, luogo e anno di pubblicazione.

Es: *Errigo E - Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia. Lombardo Editore, Roma, 1994.*

- **Lavori pubblicati come capitoli di volumi:** indicare cognome e iniziale dei nomi degli Autori, titolo del capitolo, titolo del volume in cui il lavoro è pubblicato, preceduto dall'indicazione del Curatore, e seguita da quella dell'Editore, luogo e anno di pubblicazione, pagina iniziale e finale del capitolo citato.

Es: *Philips SP, Whisnant JP - Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (Eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995, p. 465-478.*

La bibliografia verrà ordinata in ordine di citazione nel corso del testo e ogni citazione verrà contrassegnata da un numero progressivo di identificazione. In casi particolare, quando la bibliografia sia composta da riviste sintetiche, trattati, monografie e sia limitata a poche voci, non verrà citata nel testo ma raggruppata alla fine del lavoro sotto il titolo "Letture consigliate". I titoli delle riviste dovranno essere abbreviati secondo le indicazioni del Cumulated Index Medicus.

### CITAZIONI DI SPECIALITÀ

Ogni composto farmaceutico deve essere citato in base al suo nome chimico e/o alla sua denominazione comune internazionale, evitando di citare il nome del marchio. Quest'ultimo potrà essere indicato solo se inevitabile e con la lettera iniziale in maiuscolo.

### ABBREVIAZIONI

Abbreviazioni e simboli usati, secondo gli standard indicati in Science 1954; 120: 1078.

Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

### BOZZE

Le prime bozze verranno inviate al primo Autore, a meno che non venga altrimenti indicato. Le seconde bozze verranno corrette in Redazione. Le bozze dovranno venire restituite nello spazio di sette giorni dalla data di arrivo, con l'approvazione dell'Autore.

### Unità di misura Unit

conte per minuto	<i>counts per minute</i>	<b>cpm</b>
curie	<i>curie</i>	<b>Ci</b>
millicurie	<i>millicurie</i>	<b>mCi</b>
microcurie	<i>microcurie</i>	<b>μC</b>
chilogrammo	<i>kilogram</i>	<b>Kg</b>
grammo	<i>gram</i>	<b>g</b>
milligrammo	<i>milligram</i>	<b>mg</b>
microgrammo	<i>microgram</i>	<b>μg</b>
nanogrammo	<i>nanogram</i>	<b>ng</b>
picogrammo	<i>picogram</i>	<b>pg</b>
femtogrammo	<i>femtogram</i>	<b>fg</b>
litro	<i>litre</i>	<b>L</b>
millilitro	<i>millilitre</i>	<b>mL</b>
microlitro	<i>microlitre</i>	<b>μL</b>
nanolitro	<i>nanolitre</i>	<b>nL</b>
picolitro	<i>picolitre</i>	<b>pL</b>
chilometro	<i>kilometre</i>	<b>Km</b>
metro	<i>metre</i>	<b>m</b>
centimetro	<i>centimetre</i>	<b>cm</b>
millimetro	<i>millimetre</i>	<b>mm</b>
micrometro	<i>micrometre</i>	<b>μm</b>
nanometro	<i>nanometre</i>	<b>nm</b>
picometro	<i>picometre</i>	<b>pm</b>
Angstrom	<i>Angstrom</i>	<b>Å</b>
kilo Daltons	<i>kilo Daltons</i>	<b>kDa</b>
ora	<i>hour</i>	<b>h</b>
minuto primo	<i>minute</i>	<b>min</b>
minuto secondo	<i>second</i>	<b>sec</b>

# Digitalizzazione e networking come obiettivo. Ora.



Lofarma è l'azienda farmaceutica leader nella diagnosi e nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche. Da oltre 75 anni, l'investimento continuo in ricerca e sviluppo permette all'azienda di **trattare in modo innovativo la quasi totalità delle malattie respiratorie di natura allergica.**

Lofarma, da sempre, riserva un occhio di riguardo **all'innovazione, intesa sia a livello scientifico che corporate.** Nel 2021 l'azienda ha completamente rinnovato la sua immagine pubblica, accompagnando questo **restyling a un'implementazione delle strategie digital e social.**

Il processo di digitalizzazione ha permesso di **ampliare ed approfondire la divulgazione e la formazione scientifica,** attraverso lo sviluppo di un networking specialistico.

**«Migliorare la qualità della vita delle persone ALLERGICHE, perché tutto ha inizio con un respiro.»**



## SOMMARIO

---

Notiziario Allergologico, Anno 40 - 2021 - Volume 39, n. 1

### EDITORIALE

2

*Gianni Mistrello*



### AGGIORNAMENTI

---

#### **H.W.G. von Waldeyer e il suo "Anello": Conoscenze di ieri, certezze di oggi**

4

*Matteo Gelardi, Rossana Giancaspro*

#### **I linfociti T regolatori follicolari (T<sub>FR</sub>): una rivoluzione nella immunoterapia allergene specifica**

9

*Gilda Varricchi, Remo Poto, Giuseppe Spadaro*

#### **Fotodermatosi: un approccio pratico**

16

*Greta Tronconi, Massimo Gola*

#### **Oleosine: "nuova" frontiera della diagnostica di precisione delle anafilassi gravi da allergia ad arachide ed altri semi oleosi**

24

*Stefania Arasi*



### RECENSIONI

---

*Gianni Mistrello*

#### **Tonsillite eosinofila e SLIT**

31

*Cavaliere C. et al.*

#### **Allergeni nascosti: attenzione al dentifricio**

32

*Denaxa D. and Arkwrigh P.*

---



## EDITORIALE

a cura di  
Gianni Mistrello

**P**er i 700 anni dalla morte di Dante Alighieri, avvenuta nel 1321, si sono già svolte ovvero sono in fase di avvio numerose iniziative per celebrarne la grandezza. La sua Divina Commedia rappresenta non solo uno dei simboli più conosciuti della cultura universale visto che è il secondo libro più tradotto al mondo dopo la Bibbia ma anche la più grande opera della letteratura italiana anche per il fatto di aver elevato il volgare a lingua letteraria nazionale, in questo modo creando un potenziale strumento di unificazione di un Paese.

Devo confessare che nel corso dei miei studi non fui in grado di acquisire la giusta consapevolezza di quanto fosse straordinaria questa opera; anzi ricordo di aver passato ore piuttosto noiose nello studio della stessa e spesso, per riprendere in parte l'incipit dell'opera di Dante seppur in un contesto diverso, mi sono ritrovato come smarrito in una "selva oscura". Poi con il passar del tempo ho iniziato a vedere l'opera in una luce diversa, e questo grazie anche agli spettacoli che Roberto Benigni ha dedicato a Dante. Penso che a Benigni, al di là della condivisione o meno degli spunti di satira politica e sociale che hanno caratterizzato i suoi monologhi, vada riconosciuto il merito di aver presentato il capolavoro dantesco al di fuori dalle aule scolastiche o dai circoli intellettuali in cui costituiva terreno di dotte dispute interpretative, facendone vedere al grande pubblico la straordinaria attualità e portata educativa.

Dei tre cantici, l'Inferno è il mio preferito. Pur senza condividere una massima di Oscar Wilde "Mi piace il Paradiso per il clima ma preferisco l'Inferno per la compagnia", il relativo cantico mi sembra il più umano anche se nello stesso tempo il più agghiacciante. Tanti sarebbero gli spunti da sottolineare che in qualche modo possono essere riconducibili alla attualità. Ricordo qui solo l'ultimo verso del Canto dell'Inferno "E quindi uscimmo a rive-

dere le stelle" in cui Dante esprime il sollievo nell'aver superato un periodo di tenebre e nel contempo la speranza di ritrovare il senso perduto o offuscato della gioia di vivere, rappresentato "dalle cose belle e piene di luce che intravede da un "pertugio tondo". Il contesto in cui si è trovato Dante nell'Inferno sembra rappresentare la nostra situazione attuale che, a causa della pandemia, sta creando a tutti noi momenti terribili di difficoltà, di angoscia, di sofferenza. Ma come Dante si è lasciato alle spalle la profonda notte infernale preparandosi a scalare la montagna che lo porterà al Purgatorio, dobbiamo coltivare la speranza che presto ci sarà un ritorno alla normalità in cui anche noi potremo uscire "a riveder le stelle".

In attesa di rivedere le stelle, come Dante viene accompagnato da Virgilio nel suo viaggio ultraterreno, così il Dr. Gelardi e la Dottoressa Giancaspro ci accompagnano nel mondo più terreno rappresentato dall'anello di Waldeyer. Questa complessa struttura linfoide ha ricevuto recentemente una grande attenzione da parte degli studiosi anche a seguito del consolidarsi della immunoterapia sublinguale per il trattamento delle patologie allergiche. Si è così evidenziato quanto sia importante il suo ruolo nella risposta immunitaria antigene-specifica locale, promuovendo una tolleranza nei confronti degli agenti innocui ma reagendo al contrario nei confronti di agenti nocivi. L'interesse in particolare degli autori si è concentrato sul possibile ruolo delle tonsille linguali nella immunoterapia specifica sublinguale (SLIT). La particolare tipologia di somministrazione della stessa consentirebbe al principio attivo in essa contenuto di raggiungere e interagire rapidamente con le suddette strutture e questo evento potrebbe risultare determinante nella espressione della sua efficacia clinica.

Il numero prosegue con un articolo direi di avanguardia in ambito allergologico. L'autrice, la Dottoressa Varricchi sfata il dogma secondo cui la patogenesi delle malattie allergiche è da attribuirsi alla prevalenza delle cellule T helper 2 (Th2) rispetto alle T



*Illustrazione grafica della Divina Commedia.*

helper 1(Th1). La sua asserzione trova fondamento in una serie di evidenze sperimentali che hanno dimostrato l'esistenza di un nuovo subset di linfociti T helper follicolari (TFH), inizialmente identificato nei centri germinativi delle tonsille umane ma poi riscontrato anche nel sangue periferico. Questi linfociti sono caratterizzati da alcuni elementi distintivi (recettore CXCR5, fattore di trascrizione BCL-6) ed una particolare tipologia di questi linfociti (TFH13) svolgerebbe un ruolo fondamentale nella produzione di IgE ad alta affinità nei confronti degli allergeni. Parallelamente altri gruppi di ricercatori hanno dimostrato l'esistenza di linfociti T regulatory follicolari (TFR) che limitando l'interazione tra linfociti TFH e linfociti B, determinerebbero una riduzione della produzione di anticorpi. L'articolo si chiude sottolineando, sulla base di alcune evidenze sperimentali riscontrate in pazienti allergici, gli effetti che l'immunoterapia specifica può esercitare a livello dei due compartimenti TFH e TFR.

Si dice che il sole bacia i belli, ma sicuramente non lo fa con tutti allo stesso modo. Alcuni soggetti infatti possono manifestare a carico della cute delle fotodermatosi, cioè una specie di reazione allergica che si sviluppa a seguito dell'esposizione alle radiazioni ultraviolette o alla luce visibile. L'articolo del Dottor Gola e della Dottoressa Tronconi fornisce una panoramica su alcune delle condizioni cliniche associate alla fotosensibilità, in

particolare sulle fotodermatosi immunologicamente mediate. Gli autori sottolineano i principali elementi da indagare come l'età in cui insorgono le manifestazioni cutanee e la relazione temporale in rapporto all'esposizione solare e/o artificiale, la comparsa e la tipologia delle manifestazioni cutanee, la durata e la risoluzione delle stesse, l'eventuale esposizione ad agenti fotosensibilizzanti (farmaci topici e sistemici), l'effettuazione di indagini istologiche o di fototest per la conferma della diagnosi. Questi criteri, quando opportunamente valutati dal dermatologo, rappresentano gli strumenti fondamentali per poter differenziare le varianti di dermatosi immunologicamente mediate ed avere così un corretto inquadramento clinico del paziente, premessa fondamentale per l'impostazione della terapia più appropriata.

Come noto nella maggioranza dei casi di allergia alla frutta guscio (arachide, nocciola, noce...) ovvero ai semi oleosi (sesamo, girasole...) la positività IgE è rivolta verso la componente 2S albumins o ad altre componenti presenti nell'estratti acquosi preparati a partire dalle suddette materie prime. Esistono però dei casi in cui la negatività agli estratti allergenici acquosi, dimostrata sia dai test cutanei che sierici, potrebbe non essere corretta. Come sottolinea nel suo articolo la Dottoressa Arasi è possibile che in questi casi gli allergeni responsabili siano le oleosine. Infatti le oleosine, in virtù delle loro caratteristiche chimico-fisiche, hanno una struttura idrofobica che le rende scarsamente solubili in ambiente acquoso. Quindi è probabile che queste componenti siano poco rappresentate se non del tutto assenti negli estratti acquosi e questo spiegherebbe la ragione per cui alcuni soggetti con sintomi e anamnesi di allergia a qualcuna delle sostanze sopra ricordate, risultano negativi ai comuni test allergologici. Nell'illustrare altre caratteristiche di queste componenti, l'autrice fornisce anche una possibile spiegazione della loro allergenicità ma lo si scoprirà solo leggendo l'articolo.

Vi auguro quindi una buona lettura.



# H.W.G. von Waldeyer e il suo "Anello". Conoscenze di ieri, certezze di oggi.

Matteo Gelardi, Rossana Giancaspro  
Cattedra di Otorinolaringoiatria,  
Dipartimento  
di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi di Foggia

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 1: 04-08

*“Ci si può solo meravigliare di come sia stato possibile per un uomo come Waldeyer, che era già sommerso dal lavoro, sviluppare tali compiti multilaterali. Apparteneva a quei fortunati personaggi che non si lamentano della mole di lavoro che svolgono ma si sentono ancora più soddisfatti, più lavoro svolgono” (1).*

Così Johannes Sobotta descriveva il suo maestro, H.W.G. von Waldeyer (Figura 1), considerato uno dei più importanti ricercatori della sua epoca<sup>1</sup>. Egli, infatti, contrariamente alla tendenza del tempo a scindere le branche della medicina e della ricerca, pubblicò 269 lavori tra il 1862 e il 1920 avanti ad oggetto i temi più dispa-

rati: anatomia macroscopica, istologia, fisiologia, patologia, antropologia, educazione, storia ed arte (2). La sua carriera fu notevolmente influenzata dall'ascesa e dalla successiva caduta del Secondo Impero Tedesco. Waldeyer, infatti, nacque il 6 ottobre del 1836 ad Hehlen, nel Regno di Prussia, e spese la sua infanzia nelle campagne della regione di Paderborner Land, ricevendo una rigida educazione cattolica. Nel 1856 si iscrisse alla Facoltà di Matematica e Scienze della Natura dell'Università di Gottingen. Tuttavia, le lezioni del noto anatomista Jakob Henle furono per lui di grande ispirazione e lo indussero ad iscriversi alla Facoltà di Medicina, che frequentò prima a Greifswald e poi a Berlino, dove si laureò nel marzo 1862. Nello stesso anno, ottenne il ruolo di Assistente di Fisiologia e Istologia presso l'Università di Königsberg, a quel tempo protestante, che tuttavia gli negò l'abilitazione, in quanto cattolico. Divenne, quindi, Professore di Anatomia Patologica a Breslau e nel 1872, dopo l'inclusione dell'Alsazia Francese nel nuovo Impero Tedesco, Professore di Anatomia a Strasburgo. Nel 1883 si trasferì defini-

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- Ipertrofia adeno-tonsillare • H.W.G. von Waldeyer • rinite allergica
- immunoterapia sub-linguale

*Le allergie rappresentano comuni processi infiammatori a carico delle alte vie aeree. È stata dimostrata una correlazione fisiopatologica tra ipertrofia adeno-tonsillare (AHT) e patologie allergiche. Il ruolo degli organi linfoidi costituenti l'anello di Waldeyer è quello di orchestrare in maniera efficiente ed appropriata la risposta immune antigene-specifica, sia essa proinfiammatoria o regolatoria/soppressiva, in funzione dell'eventuale presenza di segnali di pericolo. Recentemente, grazie al maggior interesse nei confronti della immunoterapia sub-linguale (SLIT), è stata rivolta grande attenzione al ruolo della tonsilla linguale. Sembra, infatti, che materiali immunologicamente attivi o inerti, posti sotto la lingua di soggetti allergici, raggiungano rapidamente le tonsille linguali, considerate, assieme agli altri organi dell'anello di Waldeyer, centri di campionamento e di elaborazione di antigeni, in grado di stimolare i linfociti T e B naïve. Appare quindi evidente che la SLIT possa rappresentare un trattamento efficace non solo per le patologie allergiche ma anche per l'ATH, agendo su uno dei fattori implicati nell'eziopatogenesi di tale patologia.*



tivamente a Berlino, ove ottenne il titolo di Professore di Anatomia e Direttore dell'Istituto di Anatomia, che diresse per più di 33 anni. Per amore della scienza e, probabilmente, al fine di rendere immortale il suo ricordo, anni prima della sua morte, decise di donare all'Istituto di Anatomia di Berlino il suo cranio, il suo cervello e le sue mani, affinché potessero essere conservati ed esaminati (1,2).

A lui si deve il merito di aver coniato termini come "cromosoma" e "neurone" e di aver descritto per primo l'anello linfatico definito, in suo onore, "Grande Anello Linfatico di Waldeyer". In particolare, nel 1884, propose l'esistenza di un vero e proprio complesso linfoide a livello del rinofaringe e dell'orofaringe, costituito dalle tonsille faringee, tubariche, palatine e linguali, (Figura 2) che esplica funzioni difensive nel primo tratto delle vie digestive ed aeree. Tale entità anatomica appartiene al MALT

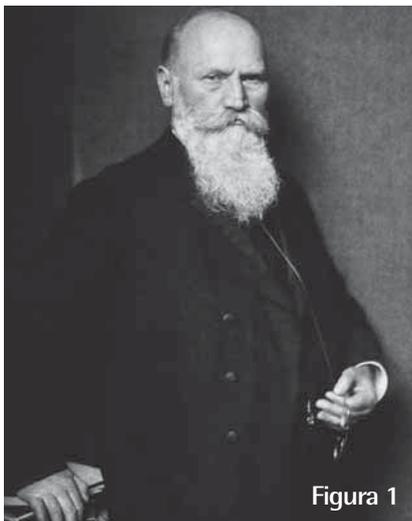


Figura 1

H.W.G. von Waldeyer

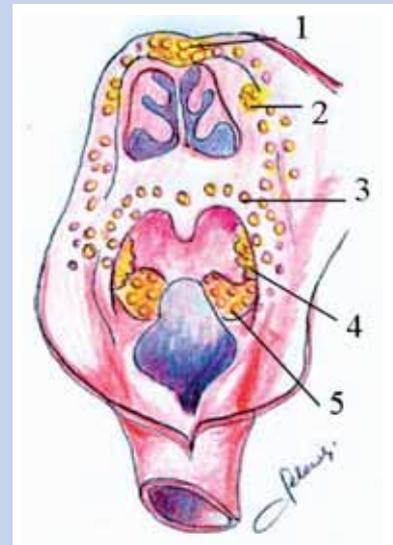
(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) e rappresenta, infatti, un sito critico per la presentazione antigenica e lo sviluppo di una risposta immunitaria. Grazie alla localizzazione strategica, all'organizzazione in cripte, nonché alla simbiosi linfoepiteliale (Figura 3), intercetta gli antigeni inalanti ed alimentari in transito prima che possano raggiungere le basse vie aeree e genera un'efficace risposta immunitaria locale (3).

Ad oggi, è noto che le tonsille palatine sono rivestite da un epitelio pavimentoso stratificato che, con la lamina propria, penetra nel sottostante tessuto linfoide dando origine alle cripte, al fine di incrementare notevolmente la superficie tonsillare. Ciò ha il duplice scopo di potenziare la risposta immunitaria e di intrappolare gli antigeni. Questo epitelio, soprattutto nella parte più profonda delle cripte, è scompaginato da macrofagi, granulociti, cellule dendritiche, cellule presentanti l'antigene (APC), cellule M (simili a quelle presenti nelle Placche di Peyer) e in maggior misura linfociti (simbiosi linfoepiteliale) (4).

L'epitelio superficiale è uniformemente infiltrato da linfociti B e T, fino al 30% dei quali è rappresentato da linfociti T  $\gamma/\delta$ , coinvolti nel riconoscimento dell'antigene, indipendentemente dalla restrizione MHC e dall'elaborazione dell'antigene (5). La lamina propria della mucosa, inoltre, si solleva in papille, assenti in corrispondenza delle cripte, ed è occupata da tessuto linfoide diffuso che presenta numerosi follicoli linfatici secondari, provvisti di ampi centri germinativi, la cui ampiezza dimostra la capacità delle tonsille di catturare gli antigeni

Figura 2

Anello linfatico del Waldeyer



Esso è dato dall'insieme di:

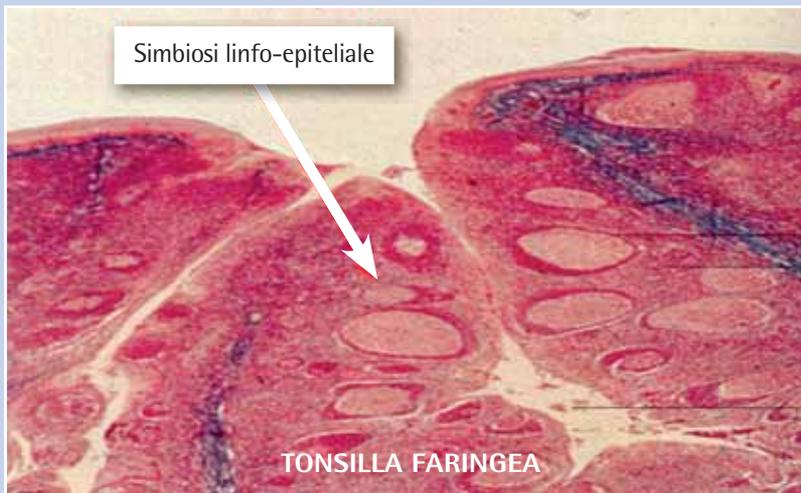
- 1 tonsilla faringea
- 2 tonsille tubariche
- 3 insieme di piccole formazioni linfatiche tra loro collegate
- 4 tonsille palatine
- 5 tonsille linguali

e di rispondere ad essi mediante la produzione di linfociti B. La maggior parte dei linfociti T, invece, si trova a livello dei territori interfollicolari, in prossimità delle venule ad endotelio alto (4). Anche le tonsille faringee, tubariche e linguali presentano una peculiare organizzazione in centri germinativi e contribuiscono alla risposta immunitaria. Nello specifico, il contatto con gli antigeni induce la pro-



Figura 3

Simbiosi linfo-epiteliale



liferazione dei linfociti. In particolare, gli antigeni vengono presentati alle cellule T dalle APC, e successivamente i linfociti T helper inducono i linfociti B presenti nei centri germinativi a differenziarsi e produrre anticorpi (IgA, IgM, IgG). Posto che la flogosi di adenoidi e/o tonsille con concomitante ipertrofia di queste strutture costituisce una delle più comuni problematiche in ambito pediatrico (6), partendo dalle conoscenze acquisite grazie a Waldeyer, sono stati condotti numerosi studi volti ad indagare i meccanismi fisiopatologici che sottendono la risposta immunitaria. In aggiunta, il consolidarsi della immunoterapia sublinguale (SLIT) per il trattamento delle patologie allergiche, ha indotto gli studiosi ad approfondire la correlazione tra flogosi allergica e ipertrofia adenotonsillare (ATH). Infatti, nonostante l'eziopatologia dell'ATH non

sia ancora del tutto chiara, è noto che flogosi croniche e ricorrenti a carico di queste strutture possano alterarne l'omeostasi tissutale (7). Dal momento che le allergie rappresentano comuni processi infiammatori a carico delle alte vie aeree, è stata dimostrata una correlazione fisiopatologica tra AHT e patologie allergiche (8). In particolare, Sadeghi-Shabestari e i suoi colleghi hanno dimostrato che i bambini con ATH presentavano un maggior tasso di positività per gli Skin Prick Test (9). Modrynski e Zawisza, invece, hanno evidenziato come i bambini affetti da rinite allergica (AR) fossero più suscettibili all'ipertrofia adenoidea (10). Nonostante tali riscontri, altri studi non hanno confermato una diretta correlazione tra ATH ed allergie (11,12). Ne consegue che tale correlazione sia ancora dibattuta. Negli anni, probabilmente, il

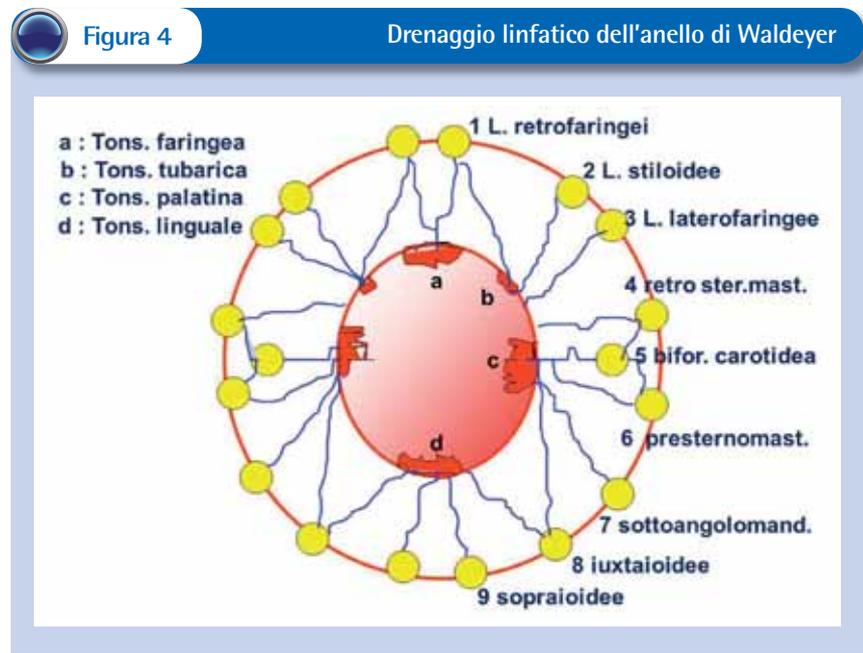
ruolo della flogosi allergica nella patogenesi dell'ATH è stato sottovalutato, in quanto ci si limitava a valutare la negatività o positività dei comuni test allergologici nei bambini con ATH, senza considerare l'eventuale presenza di IgE a livello locale. In quest'ottica, il riscontro di una risposta allergica locale a livello mucosale, in assenza di atopia sistemica, ha permesso di conferire una nuova dignità eziopatologica alla flogosi allergica, suggerendo l'importanza di trattamenti antinfiammatori, inclusa l'immunoterapia, per il controllo della patologia adenotonsillare (8,13). Tonsille e adenoidi sono costituite, infatti, principalmente da linfociti B, che rappresentano il 50-65% dei linfociti adenotonsillari (9). A livello dell'anello di Waldeyer sono prodotte tutte le classi di immunoglobuline, incluse le IgE, che esplicano un ruolo fondamentale nelle patologie allergiche. Inoltre, è stato dimostrato che la produzione locale di anticorpi allergene-specifici causa un'infiltrazione tissutale da parte di mastociti ed eosinofili (7). È interessante notare come a livello adenoideo prevalgano IgE specifiche (sIgE) dirette contro allergeni inalanti, mentre a livello tonsillare si rilevano sIgE contro allergeni alimentari. Ciò evidenzia come la loro localizzazione anatomica determini una diversa esposizione agli allergeni. È proprio questa localizzazione strategica a permettere che gli agenti patogeni vengano eliminati, mentre gli agenti innocui, come gli allergeni, vengano tollerati. La perdita di tale tolleranza orale è uno dei meccanismi che sottendono lo sviluppo di un'allergia, che di solito implica, prima, una sensibilizzazione verso allergeni



alimentari e, successivamente, verso gli inalanti (8). Una volta stabilita, l'allergia è mantenuta da una risposta "esuberante" da parte dei linfociti Th2 e da un'attività regolatoria deficitaria da parte dei linfociti T regolatori (T regs). Queste cellule esplicano un ruolo fondamentale nell'induzione della tolleranza verso antigeni self e non-self (14). I Tregs specifici per la tolleranza orale ai comuni allergeni vengono generati proprio a livello tonsillare e, a dimostrazione di ciò, la percentuale di Foxp3+ CD4+ T reg a questo livello è superiore rispetto al sangue periferico. Dette cellule, assieme ai linfociti B regolatori e alle cellule dendritiche, attraverso la produzione di citochine inibitorie (IL-10 e TGF-β) sembrano essere cruciali nella risposta appropriata agli allergeni e nel mantenimento della tolleranza (15). Di fatto, il ruolo degli organi linfoidi costituenti l'anello di Waldeyer è quello di orchestrare in maniera efficiente ed appropriata la risposta immune antigen-specifica, sia essa proinfiammatoria o regolatoria/soppressiva, in funzione dell'eventuale presenza di segnali di pericolo. Le tonsille, dunque, costituiscono un ambiente tollerogenico, che può essere alterato dalla presenza di citochine proinfiammatorie (IL-1 β e IL-6). Come le tonsille, anche i linfonodi cervicali che drenano tali strutture (Figura 4), rappresentano dei microambienti in grado di esplicare una risposta immune tollerogenica o proinfiammatoria. In assenza di segnali di pericolo, le risposte indotte sono prevalentemente anti-infiammatorie, includendo anticorpi e infociti CD4+ T regs con una funzione soppressiva sui linfociti T effettori16. Per altro, è

opportuno evidenziare come la flora batterica orale possa influenzare l'ambiente favorendo meccanismi proinfiammatori e non, reclutando Pattern Recognition Receptors (PRRs) sulla superficie delle cellule immunitarie residenti (16). Stabilito che a livello tonsillare, nei soggetti allergici, il rapporto Th1/Th2 è a favore dei Th2, con bassi livelli di INF-γ, IL-10 e di T-bet, fattore di trascrizione necessario per la polarizzazione in senso Th1(16), ci siamo chiesti quale potesse essere l'effetto della immunoterapia sublinguale (SLIT) sul tessuto adenotonsillare o, più in generale, sull'anello di Waldeyer. Questa terapia, infatti, consiste nel somministrare dosi di uno specifico allergene e rappresenta un trattamento efficace per le riniti allergiche, grazie alla capacità di agire sulle cause della pato-

logia allergica e non solo sui sintomi. Il meccanismo d'azione della SLIT si basa sulla produzione di T regs, che inducono una tolleranza nei confronti dell'allergene somministrato, e sullo shift da un profilo citochinico Th2, tipico delle allergie, a un profilo Th1 (18). La SLIT, rispetto alla immunoterapia subcutanea (SCIT), presenta una maggiore sicurezza, dal momento che le reazioni avverse più comuni avvengono a livello del cavo orale, gli effetti collaterali sistemici si verificano più raramente e le reazioni anafilattiche sono estremamente rare. Lo studio condotto da Masieri e i suoi colleghi ha evidenziato come la SLIT sia in grado di modificare il pattern infiammatorio locale di tipo Th2 (8). Tramite la tecnica PCR, eseguita su mRNA estratto da tessuto adenoideo di bambini allergici, è





stato dimostrato che la SLIT sia in grado di ridurre l'espressione di IL-4, CCR2, CCR3 e PTGDR2 (geni Th2-correlati) e CD28, IL-2 e INHA (geni Th2-correlati) (8). Recentemente, grazie al maggior interesse nei confronti della SLIT, è stata rivolta grande attenzione al ruolo della tonsilla linguale. Sembra, infatti, che sostanze immunologicamente attive o inerti, poste sotto la lingua di soggetti allergici, raggiungano rapidamente le tonsille linguali, considerate, assieme agli

altri organi dell'anello di Waldeyer, centri di campionamento e di elaborazione di antigeni, in grado di stimolare i linfociti T e B naïve (19). Occorre, però, che differenze in termini di composizione della flora batterica orale possono influenzare, teoricamente, l'efficacia della SLIT (16). Nonostante i dati a nostra disposizione siano ancora preliminari, appare evidente che la SLIT possa rappresentare un trattamento efficace non solo per le patologie allergiche ma anche per l'ATH,

agendo su uno dei fattori implicati nell'eziopatogenesi di tale patologia. Alla luce di quanto evidenziato, la negatività ai comuni test allergologici in un bambino con ATH non esclude una reazione allergica locale. Pertanto, in questi pazienti, bisogna valutare la possibilità di utilizzare farmaci che agiscano sul pattern infiammatorio di tipo allergico. Saranno, dunque, necessari ulteriori studi per confermare queste ipotesi eziopatogenetiche e terapeutiche, che appaiono promettenti.



### Bibliografia

1. Scheuerlein, H., Henschke, F. Köckerling, F. *et al.* A Great Forefather: His Contributions to Anatomy with Particular Attention to "His" Fascia. *Frontiers in Surgery* vol. 4 (2017).
2. Winkelmann, A. Wilhelm von Waldeyer-Hartz (1836-1921): An anatomist who left his mark. *Clin. Anat.* 20, 231-234 (2007).
3. Marseglia, G. L. *et al.* Role of adenoids and adenoiditis in children with allergy and otitis media. *Current Allergy and Asthma Reports* vol. 9 460-464 (2009).
4. Giuseppe, A. *et al.* Trattato di Anatomia Umana, Volume Secondo. in (Edi-ermes).
5. Regauer, S. Nasopharynx and Waldeyer's ring. in *Pathology of the Head and Neck* 171-196 (Springer Berlin Heidelberg, 2006). doi:10.1007/3-540-30629-3\_6.
6. Cassano P, Gelardi M, Cassano M. *et al.* Adenoid tissue rhinopharyngeal obstruction grading based on fiberoendoscopic findings: a novel approach to therapeutic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Dec;67(12):1303-9
7. Yücel Ekici, N. & Kùlahci, Ö. Relationship between tissue and serum eosinophilia in children undergoing adenotonsillectomy with allergic rhinitis. *Turkish J. Med. Sci.* 49, 1754-1759 (2019).
8. Masieri, S. *et al.* A role for Waldeyer's ring in immunological response to allergens. *Curr. Med. Res. Opin.* 30, 203-205 (2014).
9. Sadeghi-Shabestari, M., Jabbari Moghadam, Y. & Ghaharri, H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 75, 589-591 (2011).
10. Modrzynski, M. & Zawisza, E. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 71, 713-719 (2007).
11. Alexopoulos, E. I., Bizakis, J., Gourgoulianis, K. *et al.* A. G. Atopy does not affect the frequency of adenotonsillar hypertrophy and sleep apnoea in children who snore. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 103, 1239-1243 (2014).
12. Carr, E., Obholzer, R. & Caulfield, H. A prospective study to determine the incidence of atopy in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 71, 19-22 (2007).
13. Cho, K. S. *et al.* Local Atopy in Childhood Adenotonsillar Hypertrophy. *Am. J. Rhinol. Allergy* 32, (2018).
14. Funakoshi, U. *et al.* The influence of tonsillectomy on allergic diseases in pediatric patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 140, (2021).
15. Palomares, O. *et al.* Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: Roles of IL-10 and TGF- $\beta$ . *Genes and Immunity* vol. 15 511-520 (2014).
16. Moingeon, P. Update on Immune Mechanisms Associated with Sublingual Immunotherapy: Practical Implications for the Clinician. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 1, 228-241 (2013).
17. Kùcùksezzer, U. C. *et al.* Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 131, (2013).
18. Incorvaia, C. & Loperfido, L. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy. *J. Allergy Ther.* 07, 1-2 (2016).
19. Masieri S, Incorvaia C, Cavaliere C, *et al.* Is lingual tonsil a preferential target for processing sublingually administered materials? *J Biol Regul Homeost Agents.* (2017).



# I linfociti T regolatori follicolari (T<sub>FR</sub>): una rivoluzione nella immunoterapia allergene specifica

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 1: 9-15

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche inducendo una tolleranza immunologica a lungo termine (1,2). Principali indicazioni cliniche dell'AIT sono rappresentate da allergopatie respiratorie in particolare rinite allergica e/o asma bronchiale in pazienti sensibilizzati a pollini e agli acari della polvere (2). Inoltre, l'AIT risulta essere efficace in pazienti con pregresse reazioni anafilattiche a componenti del veleno degli imenotteri e studi recenti hanno evidenziato beneficio clinico anche in pazienti con allergie alimentari (e.g. uova, proteine del latte, arachidi) (3,4). È opportuno sottolineare che le terapie farmacologiche convenzionali non sono efficaci in una elevata percentuale di pazienti (fino al 20%) con asma severo e rinite allergica stagionale (SAR). In alcuni di questi pazienti l'AIT può rappresentare un importante ed efficace presidio tera-

peutico. L'AIT, effettuata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT), rappresenta l'unico trattamento *disease-*

Gilda Varricchi<sup>1,2,3,4</sup>, Remo Poto<sup>1,2</sup>,  
Giuseppe Spadaro<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslaazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia.

<sup>2</sup> Centro Interdipartimentale di Ricerca in Scienze Immunologiche di Base e Cliniche (CISI), Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli, Italia.

<sup>3</sup> WAO Center of Excellence - World Allergy Organization.

<sup>4</sup> Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale (IEOS), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), 80131 Napoli, Italia

*modifying* in grado di conferire al paziente beneficio clinico a lungo termine, tolleranza allergenica e miglioramento

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

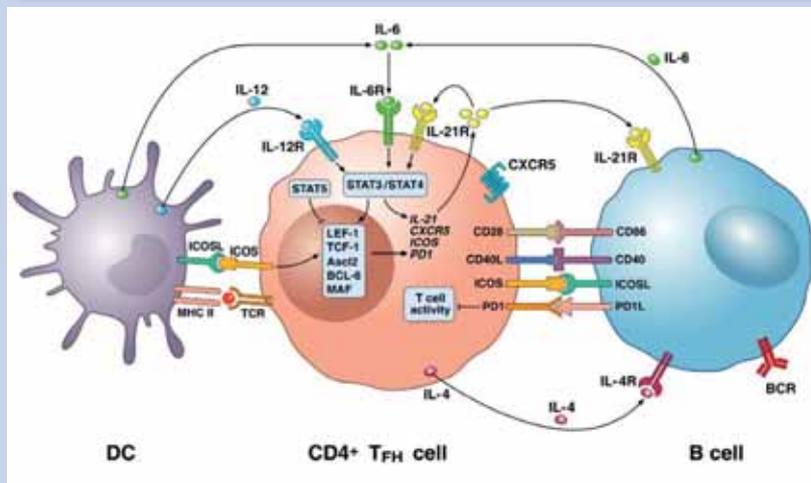
- Linfociti T regolatori follicolari (TFR) • Linfociti T helper follicolari (TFH)
- Immunoterapia allergene-specifica (AIT) • Rinite allergica • Asma bronchiale
- Tolleranza immunologica

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT), effettuata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT), conferisce a pazienti allergici un beneficio clinico a lungo termine. I linfociti T helper follicolari (T<sub>FH</sub>) rappresentano dei subsets di linfociti T CD4+ caratterizzati dal recettore CXCR5 e dal fattore di trascrizione BCL-6. Le cellule T<sub>FH</sub> svolgono un ruolo fondamentale nell'induzione della sintesi di anticorpi. Attualmente, sono state identificate tre sottopopolazioni di cellule T<sub>FH</sub> definite T<sub>FH</sub> 1, T<sub>FH</sub> 2 e T<sub>FH</sub> 13. Queste ultime controllano la produzione di IgE ad alta affinità contro gli allergeni. Le cellule T follicolari regolatorie (T<sub>FR</sub>) esprimono il fattore di trascrizione Foxp3 ed inibiscono l'interazione tra cellule T<sub>FH</sub> e B linfociti e la produzione di anticorpi. In pazienti con rinite allergica stagionale (SAR) è stato evidenziato un aumento delle T<sub>FH</sub> ed un decremento funzionale delle T<sub>FR</sub>. Inoltre, l'AIT con SLIT o SCIT riduce la densità delle T<sub>FH</sub> e ripristina la frequenza di cellule T<sub>FR</sub> circolanti. Questi risultati dimostrano che le cellule T<sub>FH</sub> svolgono un ruolo fondamentale nella flogosi allergica e che l'AIT determina alterazioni quantitative e qualitative del rapporto T<sub>FH</sub>/T<sub>FR</sub>.



Figura 1

Interazioni cellulari e molecolari tra DCs (dendritic cells), T follicular helper cells (T<sub>fh</sub>) e cellule B nei centri germinativi (GC).



Il linfocita naive CD4+ interagisce con la cellula dendritica a livello della T cell-zone dei linfonodi. Nell'uomo l'IL-12 è la più potente citochina (prodotta dalle DC) in grado di attivare i linfociti CD4+, attraverso un meccanismo STAT4 dipendente, a produrre IL-21. L'IL-21 a sua volta invia un feedback alle cellule che esprimono IL-21R ed attraverso un meccanismo STAT3 dipendente le attiva. La IL-21 determina una up-regulation di due fattori di trascrizione ASCL-2 e BCL-6 inducendo la maturazione delle T<sub>fh</sub> che cominciano ad esprimere di CXCR5 e attraverso un meccanismo umorale (la produzione di IL-21) ed un meccanismo di interazione fisica (i.e., CD-28-CD86, CD-40, CD-40L, ICOS, ICOS-L, PD-1, PD-1L) interagiscono con le cellule B inducendone la loro maturazione

Tratta da: Varricchi et al., "T follicular helper (T<sub>fh</sub>) cells in normal immune responses and in allergic disorders." *Allergy*, 71:1086, 2016

della qualità di vita (1,2,5). L'efficacia clinica di questa terapia è determinata dall'induzione di meccanismi immunologici protettivi (6) in grado di promuovere specifici subsets cellulari con capacità regolatorie (linfociti Treg) che producono citochine ad attività immunosoppressiva quali IL-10 e *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  (7).

Per molti decenni le ricerche sulla patogenesi immunologica delle malattie allergiche sono stati dominate da un dogma che riteneva tali disordini derivanti da una prevalenza delle cellule del sistema T helper 2 (TH2) rispetto alle cellule TH1 (8). Negli ultimi anni, questa ipotesi semplicistica è stata radicalmente modificata dall'osservazione che la pato-

genesi di una significativa percentuale di malattie allergiche non è riconducibile ad un classico paradigma TH1/TH2. In particolare, si ritiene attualmente che una percentuale significativa di malattie allergiche riconosca un meccanismo patogenetico non-TH2 ed attualmente definito T2-low (9,10). Inoltre, diversi gruppi di ricercatori hanno dimostrato l'importanza ed il coinvolgimento di importanti subset di T linfociti definiti T helper follicolari (T<sub>fh</sub>) nel controllo della risposta immunitaria a diversi antigeni ed antigeni (11).

I linfociti T *helper* follicolari (T<sub>fh</sub>) furono inizialmente identificati nei centri germinativi delle tonsille umane da tre gruppi di ricercatori indipendenti (12,14). Le cellule T<sub>fh</sub>, inizialmente descritte nei centri germinativi, rappresentano dei subset di linfociti T CD4+ caratterizzati all'analisi citofuorimetrica dall'espressione di elevati livelli del recettore per le chemochine CXCR5 (11,15). Le cellule T<sub>fh</sub> maturano nei centri germinativi dei linfonodi e la loro principale funzione è la differenziazione dei linfociti B a plasmacellule attraverso un meccanismo mediato principalmente dalla IL-21, IL-12 e IL-6 (16). Pertanto, queste cellule svolgono un ruolo *helper* fondamentale nei confronti dei linfociti B. L'originale descrizione delle cellule T<sub>fh</sub> linfonodali sulla base del recettore CXCR5 fu inizialmente accolta con un certo scetticismo scientifico. Infatti, la letteratura scientifica fu inizialmente erroneamente scettica e non tutti gli immunologi riconobbero queste cellule come un subset distinto di linfociti T CD4+. Nel 2009 fu identificato uno



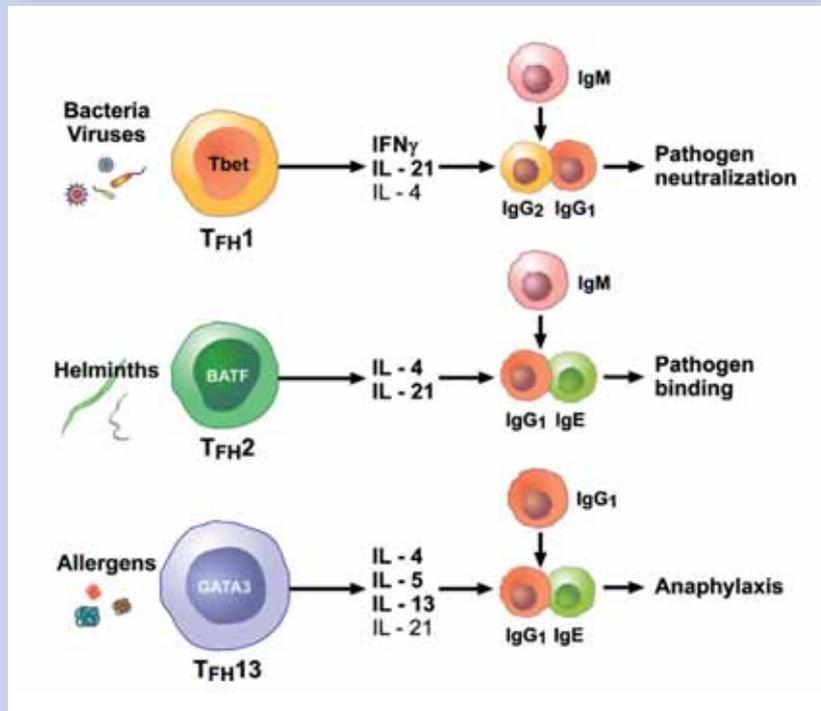
specifico fattore di trascrizione, BCL-6, che costituisce il principale regolatore della differenziazione di questi linfociti (12,14). Questo fattore di trascrizione favorisce l'espressione del recettore per le chemochine CXCR5 che caratterizza le cellule  $T_{FH}$  (13). Successivamente, con il contributo di diversi ricercatori, furono identificati altri marcatori di superficie che caratterizzano l'espressione fenotipica di queste cellule (CD40L, ICOS, PD-1).

Sebbene oggetto di intensi studi sperimentali nell'uomo, i meccanismi immunologici che portano alla maturazione delle  $T_{FH}$  e la loro interazione con le cellule B non sono stati completamente elucidi. Tuttavia, si ritiene attualmente che si tratti di un complesso processo di modulazione bidirezionale. Si ritiene attualmente che i linfociti  $T_{FH}$  derivano dai linfociti *naive*  $T CD4^+$  che vengono attivati per effetto della IL-12 e della IL-6 prodotte dalle cellule dendritiche cui è legato l'antigene. Il complesso cellule dendritiche-antigene giunge ai linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti. Una volta attivati i linfociti  $T CD4^+$  producono attraverso un meccanismo STAT3 dipendente la IL-21. La IL-21 determina a sua volta una *up-regulation* di due fattori di trascrizione ASCL-2 e BCL-6 che inducono la maturazione delle  $T_{FH}$ . Le  $T_{FH}$  iniziano ad esprimere CXCR5 e, attraverso un meccanismo umorale (la produzione di IL-21) ed un meccanismo di interazione fisica (la presenza di molecole di superficie) interagiscono con le cellule B inducendone la loro maturazione (Figura 1). Le cellule  $T_{FH}$  svolgono un ruolo fondamentale



Figura 2

Distinti stimoli antigenici determinano l'inclinazione delle cellule  $CD4^+$  verso diversi subsets di cellule  $T_{FH}$ .



Le infezioni batteriche e virali favoriscono la polarizzazione  $TFH1$  e la sintesi di IgG attraverso la produzione di  $IFN-\gamma$  e IL-21 e, in misura minore, di IL-4. Le cellule  $TFH1$  esprimono il fattore di trascrizione Tbet. Le infestazioni da elminti favoriscono l'espressione del fattore di trascrizione BATF che promuove la produzione di IL-4 e IL-21. Le cellule  $TFH2$  inducono la produzione di anticorpi IgG ed IgE a bassa affinità. In questa condizione, le cellule  $IgE^+ B$  derivano dal passaggio diretto da cellule  $IgM^+ B$  a bassa affinità. L'esposizione ad allergeni promuove la polarizzazione delle cellule  $TFH13$  e induce la produzione di IgE ad alta affinità attraverso il rilascio di IL-4, IL-5, IL-13 e, in misura minore, di IL-21. In questo caso, le cellule  $IgE^+ B$  ad alta affinità derivano da cellule  $IgG1^+ B$  attivate e commutate sequenzialmente. Le cellule  $TFH13$  esprimono il fattore di trascrizione GATA3.

Tratta da: Varricchi et al., "The emerging role of T follicular helper ( $T_{FH}$ ) cells in aging: Influence on the immune frailty" *Ageing Res. Rev.* 61:101071, 2020



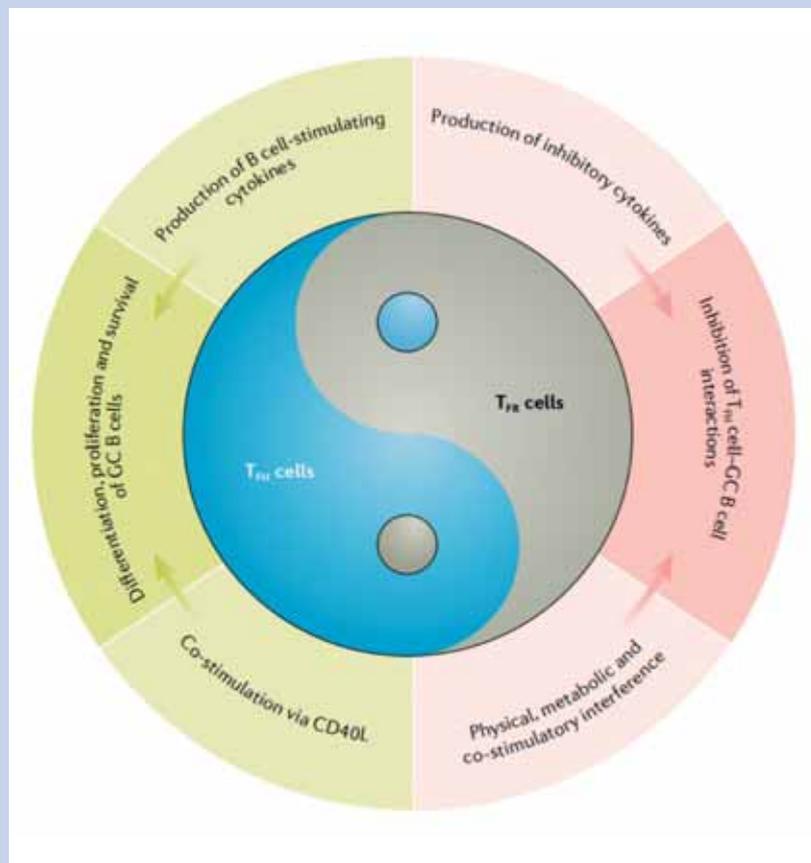
nell'indurre la sintesi di anticorpi. A tal proposito, è stato ampiamente documentato che un loro deficit si associa ad ipogammaglobulinemia ed altre immunodeficienze (deficit di ICOS; iperIgM, deficit di STAT3 iperIgE). D'altro canto, la iperreattività delle  $T_{FH}$  può associarsi allo sviluppo di molteplici patologie autoimmuni sistemiche caratterizzate dalla iperproduzione di autoanticorpi. In particolare, la iperreattività delle cellule  $T_{FH}$  è stata documentata nel diabete di tipo 1 (17), nella sclerosi multipla (18), nel lupus eritematoso sistemico (19) e nella artrite reumatoide (20).

Un aspetto molto importante è il rapporto tra cellule  $T_{FH}$  tonsillari, cosiddette canoniche, e le cellule *Tfh-like* presenti nel sangue periferico, talora definite  $cT_{FH}$  (21). In realtà, sin dall'inizio della loro scoperta una quota sostanziale di linfociti T CXCR5+ era stata identificata nel sangue periferico umano. Inizialmente è stato ipotizzato che queste cellule fossero in uno stato di quiescenza con fenotipo di cellule memoria in quanto, diversamente dalle  $T_{FH}$  tonsillari, sembravano avere una capacità limitata nel fornire *help* alle cellule B *in vitro*. Inoltre, le cellule  $T_{FH}$  circolanti esprimevano livelli più bassi di BCL-6 rispetto alle cellule  $T_{FH}$  canoniche. I rapporti tra cellule  $T_{FH}$  cano-niche e circolanti ( $cT_{FH}$ ) sono stati ampiamente vagliati da diversi gruppi di ricercatori. In particolare, Morita e collaboratori dimostrarono l'esistenza di almeno 3 subsets di cellule CXCR5+ CD4+ nel sangue periferico che condividono, almeno in parte, proprietà funzionali con



Figura 3

Funzione delle cellule  $T_{FH}$  e  $T_{FR}$  nei centri germinativi.



Le cellule T helper follicolari ( $T_{FH}$ ) e le cellule T follicolari regolatorie ( $T_{FR}$ ) hanno funzioni opposte quando interagiscono con le cellule B nel centro germinativo (GC) e, verosimilmente, nella sede della flogosi allergica. Le cellule  $T_{FH}$  secernono molteplici citochine (IL-4, IL-21, IL-9 e IL-10) e favoriscono la co-stimolazione mediante il ligando CD40 (CD40L) al fine di promuovere la proliferazione, la sopravvivenza e la differenziazione delle cellule B nei centri germinativi dei linfonodi. Al contrario, le cellule  $T_{FR}$  inibiscono le interazioni tra cellule B e le cellule  $T_{FH}$  attraverso diversi meccanismi; produzione di citochine inibenti (IL-10 e TGF- $\beta$ ): inibizione della interazione tra cellule  $T_{FH}$  e cellule B ed interferenze metaboliche.

Tratta da: Deng et al. "T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in rheumatic diseases" *Nat. Rev. Rheumatol.* 15: 475, 2019



i linfociti Th1, Th2 e Th17. In particolare, le cellule CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup> definite T<sub>FH1</sub> subset esprimono il fattore di trascrizione T-Bet e producono INF- $\gamma$ , il subset CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>-</sup> (Th2) esprime il fattore di trascrizione GATA3 e produce IL-21; infine, le cellule CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup> (T<sub>FH17</sub>) esprimono il fattore di trascrizione ROR $\gamma$ t e producono IL-17, IL-21, IL-22 (11,22). Inoltre, le cellule cT<sub>FH</sub> furono ulteriormente suddivise in cellule *resting* o *activated* sulla base della espressione di PD-1 sulla membrana citoplasmatica.

Attualmente l'esistenza di distinti subsets di cellule T<sub>FH</sub> nel sangue periferico è ampiamente documentata (21,23,24). Molteplici indagini sperimentali nell'uomo hanno dimostrato in maniera convincente che le cellule T<sub>FH</sub>, e non le cellule Th2, svolgono un ruolo preminente nel controllo della sintesi di IgE (25) l'identificazione e la caratterizzazione di diversi subsets di cellule T<sub>FH</sub> nel sangue periferico e nei linfonodi ha radicalmente modificato i meccanismi immunologici alla base della sintesi delle IgE nelle malattie allergiche (23,26). La Figura 2 illustra schematicamente i tre subsets di cellule T<sub>FH</sub> circolanti recentemente identificati nell'uomo. Le cellule T<sub>FH1</sub>, indotte da anticorpi batterici o virali, esprimono il fattore di trascrizione T-Bet e producono INF $\gamma$  e IL-21. Queste cellule inducono la sintesi di IgG ad elevata affinità. Nel corso delle infestazioni da elminti prevalgono le cellule T<sub>FH2</sub> che esprimono il fattore di trascrizione BATF e producono IL-4 e IL-21. Queste cellule stimolano la produzione di IgG ed IgE a bassa affinità. Infine, le

cellule T<sub>FH13</sub> esprimono il fattore di trascrizione GATA3 e producono IL-4, IL-5, ed IL-13 (23). Questo ultimo subset di cellule T<sub>FH</sub>, ovvero le cellule T<sub>FH13</sub>, svolge un ruolo fondamentale nella produzione di IgE ad alta affinità contro gli allergeni. Pertanto, si ritiene attualmente che questo subset di cellule T<sub>FH</sub> svolga un ruolo fondamentale nei meccanismi immunologici alla base delle malattie allergiche IgE-mediate (21,26).

Le cellule T regolatorie (Treg), esprimono il fattore di trascrizione Foxp3 e svolgono un ruolo fondamentale nel modulare la risposta immunitaria nelle malattie autoimmuni e nei tumori (27,29). Negli ultimi anni è stato identificato e caratterizzato immunologicamente un subset di linfociti regolatori follicolari (T<sub>FR</sub>) (30). Diversi gruppi di ricercatori hanno dimostrato in maniera convincente che le cellule T<sub>FR</sub> controllano l'interazione tra cellule T<sub>FH</sub> e B linfociti (31,32). In particolare, le cellule T<sub>FR</sub> svolgono una specifica funzione limitanti l'interazione tra cellule T<sub>FH</sub> e B linfociti e la produzione di anticorpi (31,32) (Figura 3). Le cellule T<sub>FR</sub> possiedono caratteristiche fenotipiche sovrapponibili in parte alle cellule T<sub>FH</sub> e Treg. In particolare, esprimono il fattore di trascrizione Foxp3 e CTLA-4 (33). Il ruolo modulante delle cellule T<sub>FR</sub> è di fondamentale importanza nel prevenire l'insorgenza di malattie allergiche ed auto-immunitarie (34).

Recenti indagini cliniche e sperimentali hanno iniziato ad elucidare il ruolo della interazione tra cellule T<sub>FH</sub> e T<sub>FR</sub> in corso di AIT in pazienti con malattie al-

lergiche. Inizialmente, è stato riportato un de-cremento numerico e funzionale delle cellule T<sub>FR</sub> circolanti e nei centri germinativi delle tonsille di pazienti con rinite allergica (35). Più recentemente, Shamji e collaboratori hanno documentato in maniera esaustiva il ruolo delle cellule T<sub>FH</sub> e T<sub>FR</sub> in corso di AIT in pazienti con rinite allergica stagionale (SAR) (36). Era da tempo noto che i meccanismi immunologici della tolleranza indotta da SCIT e SLIT sono mediati dalla insorgenza di linfociti regolatori ed una polarizzazione TH1. In passato, è stato ipotizzato che le cellule Treg Foxp3<sup>+</sup> potessero contribuire alla efficacia terapeutica della AIT (37,39). In un lavoro collaborativo coordinato da Shamji, abbiamo valutato i fenotipi e la funzione delle cellule T<sub>FH</sub> (cT<sub>FH</sub>) e T<sub>FR</sub> circolanti in corso di SLIT in pazienti con rinite allergica stagionale (SAR) (36). In un primo gruppo di osservazioni, abbiamo documentato che la densità delle cellule cT<sub>FH</sub> era maggiore nei pazienti con SAR rispetto ai controlli sani. Il trattamento di tali pazienti con immunoterapia SLIT o SCIT induceva una riduzione del numero di cellule cT<sub>FH</sub>. La stimolazione allergica nasale determinava nei pazienti con SAR un incremento della espressione mucosale di citochine proinfiammatorie ed immunomodulanti (IL-4, IL-21 e IL-6). Inoltre, l'AIT riduceva la espressione delle suddette citochine a livello nasale ed aumentava la frequenza di cellule T<sub>FR</sub> circolanti. È importante sottolineare che queste profonde alterazioni immunologiche dei compartimenti T<sub>FH</sub> e T<sub>FR</sub> indotte dalla AIT si associavano ad



un miglioramento della sintomatologia clinica. Questo importante studio clinico e sperimentale dimostra per la prima volta che SCIT e SLIT inibiscono a livello dell'organo bersaglio (mucosa nasale) la produzione di IL-4 e IL-21 indotta dalla stimolazione allergenica nasale (40).

In conclusione, i risultati che sono emersi da questo studio dimostrano in maniera convincente che le cellule T<sub>FH</sub> svolgono un ruolo patogenetico fondamentale nella induzione della flogosi allergica locale in pazienti con SAR. Inoltre, sia la SCIT che la SLIT determinano significative alterazioni quan-

titative e qualitative delle cellule T<sub>FH</sub> e delle cellule T<sub>FR</sub>. Nel loro complesso, questi risultati dimostrano in maniera convincente che la immunoterapia allergene-specifica incide profondamente nei complessi meccanismi immunologici alla base della patogenesi delle malattie allergiche IgE-mediate.



### Bibliografia

1. Muraro, A., et al., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 739-743.
2. Roberts, G., et al., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 765-798.
3. Pajno, G.B., et al., EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 799-815.
4. Sturm, G.J., et al., EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*, 2018. 73(4): p. 744-764.
5. Penagos, M., et al., Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy*, 2018. 5(3): p. 275-290.
6. Shamji, M.H., et al., Nasal allergen-neutralizing IgG4 Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy antibodies block IgE-mediated responses. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. 143(3): p. 1067-1076.
7. Durham, S.R., et al., Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 138(4): p. 1081-1088 e4.
8. Oettgen, H.C. and R.S. Geha, IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 107(3): p. 429-40.
9. Samitas, K., E. Zervas, and M. Gaga, T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*, 2017. 23(1): p. 48-55.
10. McDowell, P.J. and L.G. Heaney, Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*, 2020. 75(2): p. 302-310.
11. Crotty, S., *T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases*. *Immunity*, 2019. 50(5): p. 1132-1148.
12. Yu, D., et al., The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity*, 2009. 31(3): p. 457-68.
13. Nurieva, R.I., et al., Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science*, 2009. 325(5943): p. 1001-5.
14. Johnston, R.J., et al., Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science*, 2009. 325(5943): p. 1006-10.
15. Schaerli, P., et al., CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med*, 2000. 192(11): p. 1553-62.
16. Varricchi, G., et al., T follicular helper (Tfh) cells in normal immune responses and in allergic disorders. *Allergy*, 2016. 71(8): p. 1086-94.
17. Serr, I., et al., miRNA92a targets KLF2 and the phosphatase PTEN signaling to promote human T follicular helper precursors in T1D islet autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. 113(43): p. E6659-E6668.
18. Quinn, J.L., et al., Role of TFH Cells in Promoting T Helper 17-Induced Neuroinflammation. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 382.
19. Gensous, N., et al., T Follicular Helper Cells in Autoimmune Disorders. *Front Immunol*, 2018. 9: p. 1637.
20. Rao, D.A., et al., Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*, 2017. 542(7639): p. 110-114.
21. Song, W. and J. Craft, T follicular helper cell heterogeneity: Time, space, and function. *Immunol Rev*, 2019. 288(1): p. 85-96.
22. Morita, R., et al., Human blood CXCR5(+) CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity*, 2011. 34(1): p. 108-21.
23. Gowthaman, U., et al., Identification of



a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*, 2019. 365(6456).

24. Tangye, S.G., et al., The good, the bad and the ugly - TFH cells in human health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(6): p. 412-26.

25. Gowthaman, U., J.S. Chen, and S.C. Eisenbarth, Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukoc Biol*, 2020. 107(3): p. 409-418.

26. Kobayashi, T., et al., Follicular helper T cells mediate IgE antibody response to airborne allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 2017. 139(1): p. 300-313 e7.

27. Kochin, V. and H. Nishikawa, Editors' Choice Meddling with meddlers: curbing regulatory T cells and augmenting antitumor immunity. *Nagoya J Med Sci*, 2019. 81(1): p. 1-18.

28. Dees, S., et al., Regulatory T cell targeting in cancer: Emerging strategies in immunotherapy. *Eur J Immunol*, 2021. 51(2): p. 280-291.

29. Sakaguchi, S., et al., Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 2008. 133(5): p. 775-87.

30. Deng, J., et al., T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2019. 15(8): p. 475-490.

31. Linterman, M.A., et al., FcγR3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. *Nat Med*, 2011. 17(8): p. 975-82.

32. Chung, Y., et al., Follicular regulatory T cells expressing FcγR3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*, 2011. 17(8): p. 983-8.

33. Sage, P.T. and A.H. Sharpe, T follicular regulatory cells. *Immunol Rev*, 2016. 271(1): p. 246-59.

34. Sage, P.T. and A.H. Sharpe, T follicular

regulatory cells in the regulation of B cell responses. *Trends Immunol*, 2015. 36(7): p. 410-8.

35. Yao, Y., et al., Allergen immunotherapy improves defective follicular regulatory T cells in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019. 144(1): p. 118-128.

36. Sharif, H., et al., Altered chromatin landscape in circulating T follicular helper and regulatory cells following grass pollen subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. 147(2): p. 663-676.

37. Scadding, G.W., et al., Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual FcγR3-expressing cells and elevated allergen-specific immu-

noglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy*, 2010. 40(4): p. 598-606.

38. Francis, J.N., et al., Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(5): p. 1120-1125 e2.

39. Scadding, G.W., et al., Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge. *Allergy*, 2015. 70(6): p. 689-96.

40. Varricchi, G., et al., The emerging role of T follicular helper (TFH) cells in aging: Influence on the immune frailty. *Ageing Res Rev*, 2020. 61: p. 101071.

## Un nuovo sito web

### UN NUOVO MODO DI INFORMARE

- Una sezione news sempre aggiornata.
- Schede specifiche dedicate all'approfondimento di tutte le principali allergie respiratorie.
- Lofarma Shop. E-commerce con alcuni prodotti, che sono un valido supporto per chi è allergico, e una pratica soluzione per chi non lo è.
- Community social di Lofarma, per essere sempre informato sui temi del settore allergologico.

[www.lofarma.it](http://www.lofarma.it)



**Lofarma**



# Fotodermatosi: un approccio pratico

Greta Tronconi  
e Massimo Gola

*SAS di Dermatologia Allergologica  
e Professionale, Dipartimento di Scienze  
della Salute, Università degli Studi di Firenze  
e Azienda USL Toscana Centro.*

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 1: 16-23

### DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Le fotodermatosi sono un gruppo ampio ed eterogeneo di dermatosi, a diversa eziologia e complessa patogenesi, indotte o aggravate dalle radiazioni ultraviolette (UV) e/o dalla luce visibile (VIS).

La caratteristica comune di queste entità è la fotosensibilità, cioè una reazione anomala della cute in risposta all'irradiazione solare e/o artificiale. L'esatto meccanismo patogenetico è in parte ancora da definire, la reazione infiammatoria cutanea sarebbe determinata dalla stimolazione, ad opera di UV e/o luce visibile, di un cromoforo presente nella cute.

Nel corso degli anni sono state proposte numerose classificazioni. La più utilizzata nella pratica clinica identifica quattro gruppi: fotodermatosi immunologicamente mediate (in passato definite fotodermatosi idiopatiche), fotodermatosi da agenti esogeni ed endogeni, malattie genetiche fotosensibili e dermatosi fotoaggravate (Tabella 1)

### ALGORITMO DIAGNOSTICO

#### **Anamnesi**

Nell'approccio al paziente con sospetta fotodermatosi risulta fondamentale una corretta raccolta anamnestica. I principali elementi da indagare sono: la relazione temporale tra l'esposizione solare e/o artificiale e la comparsa delle manifestazioni cutanee; la durata di tali manifestazioni; l'eventuale esposizione ad agenti fotosensibilizzanti (farmaci topici e sistemici); un'anamnesi familiare posi-

tiva; l'età di insorgenza (il lupus neonatale e le genodermatosi insorgono durante l'infanzia, l'hydroa vacciniforme nel bambino, la dermatite polimorfa solare nel giovane adulto mentre la dermatite attinica cronica è più comune negli anziani); il cambiamento del quadro clinico nel corso dell'anno e possibili sintomi sistemici associati; malattie autoimmuni e deficit immunitari associati. (Tabella 2)

#### **Esame obiettivo dermatologico**

All'anamnesi deve far seguito un accurato esame obiettivo con cui valutare la

#### RIASSUNTO

#### **Parole chiave e acronimi**

• Fotodermatosi • Algoritmo diagnostico • Fototest • Terapia

*Le fotodermatosi sono un gruppo di dermatosi indotte o aggravate dalle radiazioni ultraviolette (UV) e/o dalla luce visibile (VIS). Tradizionalmente classificate in quattro gruppi: fotodermatosi immunologicamente mediate (precedentemente definite fotodermatosi idiopatiche), fotodermatosi da agenti esogeni ed endogeni, dermatosi fotoaggravate e malattie genetiche fotosensibili.*

*L'intento di questo lavoro è quello di fornire gli strumenti necessari ad un corretto inquadramento clinico delle varianti più frequentemente riscontrate nella pratica clinica quotidiana: le fotodermatosi immunologicamente mediate.*



morfologia delle lesioni e soprattutto la loro localizzazione.

Clinicamente le fotodermatosi si caratterizzano per un notevole polimorfismo clinico associato a una distribuzione caratteristica delle lesioni nelle aree più comunemente fotoesposte con insorgenza da alcuni minuti ad alcune ore dall'esposizione alla luce solare e/o artificiale.

I sintomi associati sono solitamente rappresentati da prurito e dolore di entità variabile.

### Procedure di studio fotobiologico

Fototest e fotopatch test rappresentano indagini fondamentali per effettuare un corretto inquadramento diagnostico.

Il fototest si esegue irradiando 6-8 piccole aree circoscritte di cute sana, generalmente non fotoesposta, con bande luminose provenienti da una sorgente luminosa artificiale. Il controllo dell'area fotostimolata dovrà essere immediato (5-15' dal termine dello stimolo) e ritardato (24-48 ore). Lo scopo primario è di confermare una sospetta fotodermatosi riproducendo lesioni isomorfe rispetto a quelle naturalmente indotte dalla luce solare (fototest di scatenamento o provocativo); secondariamente permette di identificare la dose minima eritemigena (MED).

Per limitare qualsiasi interferenza che comprometta il risultato, è necessario interrompere l'assunzione dei seguenti farmaci sistemici prima del test:

- un mese prima la ciclosporina, metotressato, ciclofosfamida e azatioprina;
- una settimana prima i corticosteroidi, psoraleni e clorpromazina;
- due giorni prima gli antistaminici,

ASA, FANS e morfina e qualsiasi prodotto topico nelle aree destinate al fototest.

Il fotopatch test è la metodica impiegata per la diagnosi di fotoallergia. Richiede una serie di sostanze chimiche (fotoapteni) e una sorgente UVA (la gran parte dei fotoapteni viene attivata da questa radiazione). Per la sua esecuzione vengono applicate simmetricamente, sul dorso del paziente, 2 serie identiche di fotoapteni poi rimosse dopo 24-48 ore: In seguito, l'intero dorso del soggetto, viene schermato con materiale opaco alla luce lasciando scoperta solo l'area dove era stata applicata una delle 2 serie di fotoapteni. Questa zona viene irradiata con 5-10 J/cm<sup>2</sup> di UVA. L'esito del fotopatch test viene definitivamente osservato e valutato dopo 48-96 ore dall'irradiazione.

### Indagini di laboratorio

Gli esami di laboratorio generalmente sono di scarsa utilità: in casi selezionati possono essere di aiuto il dosaggio degli autoanticorpi anti-nucleo (ANA) e delle porfirine (sangue, urine, feci).

Le fotodermatosi, in particolare la dermatite polimorfa solare, non sono entità di così raro riscontro, da qui l'importanza di conoscerle.

Il nostro intento è quello di fornire gli strumenti necessari ad un corretto inquadramento clinico delle varianti più frequentemente riscontrate nella pratica clinica quotidiana rappresentate dalle fotodermatosi immunologicamente mediate ed in particolare l'eruzione polimorfa da luce (EPL).

## FOTODERMATOSI IMMUNOLOGICAMENTE MEDIATE (IDIOPATICHE)

Le fotodermatosi immunologicamente mediate, un tempo definite idiopati-

Tabella 1	Classificazione delle fotodermatosi
	<b>Fotodermatosi immunologicamente mediate (idiopatiche)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eruzione polimorfa da luce (EPL)</li> <li>• Prurigo attinica</li> <li>• Hydroa vacciniforme</li> <li>• Dermatite attinica cronica</li> <li>• Orticaria solare</li> </ul>
	<b>Fotodermatosi da agenti esogeni ed endogeni</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esogeni: fototossicità e fotoallergia</li> <li>• Endogeni: porfirie</li> </ul>
	<b>Malattie genetiche fotosensibili</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xeroderma pigmentoso</li> <li>• Sindrome di Bloom</li> <li>• Sindrome di Hartnup</li> <li>• Tricotiodistrofia</li> <li>• Sindrome di Cockayne</li> </ul>
	<b>Dermatosi fotoaggravate</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso</li> <li>• Dermatomiosite</li> <li>• Pellagra</li> </ul>

(Modificato da Lim e Hawk, *Photodermatology*, 2007)



**Tabella 2**

**Algoritmo  
diagnostico per il paziente  
fotosensibile**

**Anamnesi**

- Età di insorgenza
- Intervallo tra esposizione solare e eruzione cutanea
- Durata delle lesioni
- Sintomi sistemici
- Stagionalità
- Esposizione ad agenti fotosensibilizzanti
- Storia di connettivopatie
- Hobby
- Anamnesi familiare positiva per fotosensibilità

**Esame obiettivo dermatologico**

- Localizzazione delle lesioni
- Morfologia delle lesioni: eritema, edema, pomfi, papule, vescicole, bolle, esiti cicatriziali
- Prurito: presente/ assente

**Indagini fotobiologiche**

- Fototest
- Fotopatch test

**Esami di laboratorio**

- Emocromo completo con formula
- Autoanticorpi anti-nucleo (ANA)
- Pannello porfirie
- Esame istologico

*(Modificato da Lim e Hawk, Photodermatology, 2007)*

che, sono scatenate dall'interazione tra sostanze endogene, ancora oggetto di studio, e radiazioni nella banda dell'ultravioletta (UV) e del visibile (VIS). I peculiari tempi di insorgenza, durata e risoluzione di ciascuna fotodermatosi aiutano il dermatologo nella diagnosi. Nella tabella 3 sono riportati i principali criteri clinici che consentono di orientare la diagnosi tra i vari tipi di fotodermatosi immunologicamente mediate.

**ERUZIONE POLIMORFA  
DA LUCE (EPL)**

**Generalità.**

Descritta per la prima volta da Carl Rash nel 1900 è la più comune fotodermatosi. Clinicamente è caratterizzata da un'eruzione cutanea polimorfa, tipico il polimorfismo clinico interindividuale, che si manifesta in maniera intermittente e transitoria dopo l'esposizione solare. L'EPL colpisce circa il 5-10% della popolazione generale ed è più frequente nelle donne rispetto agli uomini (4:1). L'età di insorgenza è solitamente compresa tra i 20 e i 30 anni sebbene esistono forme ad insorgenza infantile. Tutti i gruppi etnici possono essere colpiti ma tende a presentarsi più frequentemente in individui con cute chiara (fototipo I e II).

Attualmente si ipotizza che alla base della EPL vi sia una riduzione della immunosoppressione normalmente indotta da parte degli UVB; questo permetterebbe lo svilupparsi di una reazione immunologica cellulo-mediata nei confronti di neoantigeni cutanei prodotti, nel soggetto predisposto, dall'esposizio-

ne solare.

Lo spettro delle radiazioni responsabili è molto variabile: più comunemente si identifica come responsabile l'UVA e/o UVB, raramente anche la luce visibile.

**Quadro clinico.**

(Figura 1A)

L'eruzione polimorfa da luce insorge solitamente in primavera o all'inizio dell'estate ovvero a seguito delle prime esposizioni. La durata dell'esposizione scatenante dura da 15 minuti a qualche ora, ma il tempo di comparsa dell'eruzione cutanea è tipicamente ritardato di 12-24 ore. Tali lesioni hanno una durata, in assenza di ulteriori stimoli luminosi, di 5-10 giorni con successiva remissione spontanea senza esiti cicatriziali. In alcuni pazienti la riesposizione graduale alla luce solare determina una sorta di "desensibilizzazione" temporanea (effetto "hardening") con conseguente attenuazione della sintomatologia durante la stagione estiva.

All'esame obiettivo caratteristiche sono le papule (o vescicolo-papule) pruriginose a distribuzione simmetrica, in aree esposte alla luce, generalmente coperte durante i mesi invernali, come il décolleté, la superficie esterna degli arti superiori e il collo. Il volto è di solito risparmiato, ma in casi eccezionali può essere coinvolto.

Le lesioni possono presentarsi anche come vescicole, bolle, edema diffuso (soprattutto al viso), più di rado come eritema e prurito isolati (EPL sine eruptio). Sono state descritte varianti meno frequenti con caratteristiche cliniche simili all'orticaria papulosa e all'eritema



multiforme.

Papule e vescicole intensamente pruriginose localizzate ai padiglioni auricolari, soprattutto in giovani maschi, sono tipiche di una variante dell'EPL che in passato veniva definita "eruzione primaverile giovanile".

Una forma benigna e molto frequente di EPL è la "lucite estiva benigna" che si manifesta con papulo-vescicole pruriginose che compaiono entro 12 ore da un'esposizione solare intensa.

Le recidive stagionali si presentano nel singolo paziente sempre con le medesime manifestazioni cliniche; il prurito è costante e giustifica la presenza di lesioni da grattamento e lichenificazione.

Raramente si associano sintomi sistemici: brividi, febbre, cefalea e nausea sono stati riportati in concomitanza di ustione solare.

**Esame istologico.**

Non è specifico: a carico dell'epidermide si riscontrano spongiosi focale, acantosi e vacuolizzazione dello strato basale. L'edema del derma papillare e un denso infiltrato linfocitario perivascolare nel derma superficiale e medio sono tipici di tutte le varianti cliniche.

Indagine fotobiologica. Per confermare la diagnosi, preferibilmente durante i mesi invernali, si possono effettuare fototest di scatenamento allo scopo di elicitare la comparsa delle lesioni. I fototest si effettuano irradiando una superficie circoscritta (es. avambraccio) da 1 a 4 giorni consecutivi. Generalmente il 60% dei pazienti risulta positivo, con risposte più frequentemente elicitate dagli UVA piuttosto che dagli UVB. La



**Tabella 3**

**Fotodermatosi immunomediate: criteri clinici**

Criteri	Eruzione polimorfa da luce (EPL)	Prurigo attinica	Hydroa vacciniforme	Dermatite attinica cronica	Orticaria solare
Sesso	Femminile	Femminile	Maschile	Maschile	Femminile
Età	20-30 anni	Bambino	Bambino	>50 anni	20-50 anni
Stagione	Primavera	Tutto l'anno	Estate	Tutto l'anno	Estate
Tempo di comparsa	24-48 ore	24-48 ore	24-48 ore	24-48 ore	Minuti
Lesione elementare	Papulo vescicola	Prurigo	Vescicola	Papule, placche	Pomfi
Prurito	+	++	+/-	++	++
Evoluzione nel corso della stagione	Miglioramento	Stabile	Regressioni con cicatrici	Persistenza	Rapida regressioni
Decorso a lungo termine	Recidivante	Miglioramento alla pubertà	Recidivante fino alla pubertà	Permanente	Recidiva

*Modificato da Saurat, Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse, VI° Edizione)*

MED (minima dose eritemigena) è solitamente normale e non costituisce un criterio diagnostico.

**Diagnosi differenziale.**

Le diagnosi differenziali della EPL includono per la forma papulosa:

- la dermatite atopica (anamnesi familiare e/o personale positiva per altre manifestazioni di atopia, distribuzione delle lesioni, non correlazione con l'esposizione solare.....)
- l'hydroa vacciniforme (insorgenza nell'infanzia, presenza di esiti cicatriziali)

- la protoporfiria eritropoietica (presenza di protoporfirina IX libera eritrocitaria)
- la dermatite allergica da contatto di tipo "airborne" (interessamento delle superfici flessorie e di aree solitamente risparmiate nella EPL quali la regione sottomentoniera e la piega palpebrale)
- l'eczema fotoallergico da contatto, soprattutto quando provocato da schermanti solari (distribuzione uniforme delle lesioni e positività del fotopatch test).

La forma in placche deve essere invece



differenziata dalle lesioni dell'infiltrazione linfocitaria benigna di Jessner-Kanoff, dal linfocitoma cutis, dal granuloma faciale e dalla sarcoidosi. Il lupus eritematoso cutaneo cronico è facilmente distinguibile dal punto di vista clinico per la presenza di teleangectasie, ipercheratosi, atrofia, mentre la forma acuta è differenziabile sulla base dei reperti istologici, immunopatologici e di laboratorio.

### **Terapia.**

La fotoprotezione è necessaria ma insufficiente. I filtri solari chimici UVB sono per lo più inefficaci in quanto lo spettro elicitante si colloca nella maggior parte dei casi nella banda degli UVA. L'assunzione orale di antiossidanti può avere un effetto sinergico con i filtri solari chimici. Soggetti affetti da forme più gravi possono richiedere cicli di fototerapia o fototerapia preventiva. Nelle forme refrattarie e particolarmente gravi può essere impiegata la ciclosporina al fine di prevenire l'eruzione mentre gli antimalarici di sintesi, assunti durante primavera ed estate, riducono l'eruzione e il prurito ma non ne impediscono l'insorgenza. In corso di eruzione cutanea, sono necessari steroidi topici o nei casi più gravi, sistemici per brevi periodi.

### **PRURIGO ATTINICA**

#### **Generalità.**

Si tratta di un'affezione, conosciuta anche come prurigo estivo, che esordisce nel corso della prima decade di vita, colpisce con maggior frequenza soggetti di etnia indio-americana ed è spesso associata all'aplotipo HLA-DR4. Persiste

durante tutto l'anno solare, con riacutizzazioni durante la primavera e l'estate: il sole rappresenterebbe il fattore precipitante solo nel 46% dei casi.

#### **Quadro clinico.**

(Figura 1B)

Dopo alcune ore dalla fotoesposizione, si osserva un'eruzione pruriginosa caratterizzata da papule eritematose e vescicole che nelle ore o giorni successivi danno luogo alla prurigo con noduli e placche maggiormente evidenti nelle aree fotoesposte, ma presenti anche in zone coperte. Una delle sedi tipicamente più coinvolte nel bambino è la punta del naso dove possono permanere piccoli esiti cicatriziali. Cheilite e congiuntivite possono far parte del quadro clinico. La malattia tende al miglioramento spontaneo nell'adolescenza.

#### **Esame istologico.**

In fase precoce si osservano acantosi e spungiosi a carico dell'epidermide e un infiltrato perivascolare linfocitico a livello dermico in assenza dell'edema delle papille frequentemente osservato invece nella EPL. Nelle fasi più tardive aumenta l'acantosi e si associano lichenificazione e fibrosi focale del derma papillare.

#### **Indagine fotobiologica.**

La MED è ridotta nel 60% dei casi. I fototest di scatenamento sono positivi con UVA nel 75% dei pazienti.

#### **Terapia.**

È essenziale una rigorosa fotoprotezione. Nelle forme più lievi i corticosteroidi e il tacrolimus topici possono essere utilizza-

ti così come la fototerapia con nb-UVB. Nelle forme resistenti si ottengono buoni risultati con la talidomide. Altre possibili terapie sistemiche sono rappresentate da corticosteroidi e ciclosporina. Ancora in studio il possibile ruolo terapeutico degli anti-TNF.

### **HYDROA VACCINIFORME**

#### **Generalità.**

Descritta da Bazin nel 1862 l'hydroa vacciniforme è una rara condizione (0,3/100.000) ad insorgenza infantile, generalmente prima dei 10 anni, e che predilige il sesso maschile (2:1). In seguito ad un'intensa esposizione nei mesi estivi, l'eruzione compare nell'arco di alcune ore associata a prurito e bruciore con tendenza a recidivare ogni estate fino alla guarigione in età adulta.

#### **Quadro clinico.**

(Figura 1C)

Le lesioni sono rappresentate da vescicole pruriginose (talora ombelicate) a contenuto inizialmente limpido poi torbido/emorragico su base eritematosa che compaiono nelle 24 ore seguenti l'esposizione solare e evolvono in croste lasciando un esito cicatriziale varioliforme. A volte è accompagnata da ipo/iperpigmentazione mentre raramente si associano congiuntiviti, ulcerazioni corneali e vescicolazione alle labbra. Colpisce le aree fotoesposte (guance, dorso naso, padiglioni auricolari, dorso delle mani e avambracci). La storia naturale della malattia, caratterizzata da recidive stagionali, prevede solitamente la guarigione in età adulta.



L'hydroa vacciniforme può essere associata a un'infezione latente da EBV (presenza del DNA virale nelle cellule natural killer intralesionali). Uno stretto monitoraggio è giustificato in quei pazienti affetti da forme gravi, con presenza di segni sistemici e con un andamento ingravescente della patologia nel corso degli anni, in quanto è stato osservato il possibile sviluppo di emopatie linfoproliferative EBV-correlate.

#### **Esame istologico.**

Spesso molto utile, evidenzia nelle fasi iniziali vescicole e foci di cheratinociti necrotici intraepiteliali, insieme a un ricco infiltrato infiammatorio dermico perivascolare, costituito in prevalenza da neutrofilii e linfociti.

#### **Indagine fotobiologica.**

Il fototest iterativo con UVA risulta positivo, a condizione di utilizzare elevate dosi di irradiazione (30-50 J/cm<sup>2</sup>), ripetute a intervalli di 48 ore. Lo spettro d'azione sembra essere negli UVA. La MED UVA è di solito abbassata rispetto alla popolazione generale.

Diagnosi differenziale. La diagnosi differenziale istologica è con la EPL per la presenza di spongiosi con denso infiltrato linfocitario perivascolare e edema papillare, quella clinica con la porfiria eritropoietica dalla quale si differenzia per valori normali di porfirine.

#### **Terapia.**

È solitamente refrattaria a qualsiasi trattamento. La fotoprotezione è essenziale e possono essere utili fototerapia, carotenoidi, antimalarici, talidomide e ciclosporina.

## DERMATITE ATTINICA CRONICA

#### **Generalità.**

Con il termine dermatite attinica cronica si fa riferimento a diverse dermatosi descritte come entità separate: la fotosensibilità persistente (persistent light reaction), l'eczema da contatto fotosensibile e il reticuloide attinico.

Queste affezioni si manifestano principalmente negli uomini anziani che svolgono attività lavorativa o ricreativa all'aperto e sono accomunate dalla presenza di una fotosensibilità cronica e dall'associazione a numerose allergie da contatto, in particolare a sostanze vegetali. Alcuni Autori la considerano come una forma inveterata di fotoallergia da contatto, ma la soppressione dell'agente ritenuto responsabile non ne modifica tuttavia il decorso.

#### **Quadro clinico.**

L'eruzione, caratterizzata da lesioni eczematose croniche (papule e placche), prevale a livello delle aree esposte (viso, nuca, dorso delle mani) e compare nel periodo primaverile-estivo. Si tratta di un eritema pruriginoso, che evolve secondariamente verso un quadro di eczema lichenificato con ispessimento cutaneo e accentuazione delle rughe del volto. L'evoluzione è cronica; tale condizione persiste per tutto l'anno e si estende alle aree coperte, pur prevalendo in quelle fotoesposte. Nelle forme gravi, si caratterizza per un quadro eritrodermico.

#### **Esame istologico.**

L'istologia può essere d'ausilio, sebbene

in casi più gravi assuma aspetti suggestivi di linfoma a cellule T. Nelle forme classiche si osserva spongiosi, acantosi e talora iperplasia dell'epidermide, con infiltrato linfocitario perivascolare nel derma superficiale.

#### **Indagine fotobiologica.**

I fototest sono essenziali per la diagnosi. I risultati sono di solito caratterizzati da una MED bassa e da reazioni eczematose o pseudolinfomatose dopo irradiazione con UVA, UVB e raramente anche dopo VIS. Anche patch test e fotopatch test possono risultare positivi.

#### **Diagnosi differenziale.**

La diagnosi differenziale va posta con la dermatite atopica, la airborne contact dermatitis e i linfomi T-cutanei.

#### **Terapia.**

La fotoprotezione è essenziale così come l'identificazione di eventuali allergeni da contatto. Possono essere impiegati corticosteroidi topici o tacrolimus oltre a cicli intermittenti di corticosteroidi per os. La terapia delle forme refrattarie include PUVA a basse dosi, ciclosporina e immunosoppressori.

## ORTICARIA SOLARE

#### **Generalità.**

L'orticaria solare è una rara fotodermatosi che colpisce soprattutto soggetti di sesso femminile di età compresa tra 30 e 40 anni. È una malattia da ipersensibilità di tipo I. La luce (lo spettro si estende dall'UVC al visibile) attiverebbe un cromoforo non identificato (proantigene)



Figura 1

Fotodermatosi immunologicamente mediate



A. Eruzione polimorfa da luce



B. Prurigo attinica



C. Hydroa vacciniforme



D. Orticaria solare

convertendolo in antigene che si leggerebbe alle IgE, presenti sulla superficie dei mastociti, provocandone la degranulazione con il rilascio di istamina ed altri mediatori.

### Quadro clinico.

(Figura 1D)

Dal punto di vista clinico le manifestazioni sono monomorfe: si tratta di lesioni eritemato-pomfoidi che posso-

no interessare qualunque area cutanea fotoesposta con una netta demarcazione rispetto alle zone coperte. L'eritema tuttavia si può estendere irregolarmente anche alle aree non esposte alla luce. Le lesioni pomfoidi insorgono di solito a brevissima distanza di tempo dallo stimolo luminoso, permangono in assenza di nuove stimolazioni per alcune ore e scompaiono senza esiti. Le zone interessate dalle lesioni mantengono

inoltre, per un periodo variabile da 12 a 24 ore, una certa refrattarietà a nuovi stimoli luminosi, tantoché esiste una diversa suscettibilità all'insorgenza della dermatosi tra le aree solitamente esposte alla luce quali braccia, dorso delle mani, volto (bassa suscettibilità) e quelle solitamente coperte quali tronco, addome (alta suscettibilità). Molto raramente si può associare una sintomatologia di tipo sistemico come difficoltà respiratoria, ipotensione e shock.

### Indagine fotobiologica.

I fototest con sorgenti artificiali possono risultare negativi mentre la reazione eritemato-pomfoide si scatena soltanto in seguito ad esposizione alla luce solare, verosimilmente per un'azione sinergica di tutte le componenti dello spettro solare, compresa la reazione termica.

L'identificazione della MUD (dose urticante minima) può essere utile nel follow-up del paziente come indice di gravità o di efficacia terapeutica.

### Diagnosi differenziale.

La diagnosi differenziale è agevole nei confronti delle altre orticarie fisiche soprattutto sulla base dei dati anamnestici. L'EPL si differenzia per l'insorgenza "ritardata" delle lesioni, per la maggior durata delle stesse e per l'aspetto clinico.

### Terapia.

I risultati terapeutici nell'orticaria solare sono spesso insoddisfacenti. La prevenzione mediante l'uso di indumenti protettivi, considerate le basse dosi di esposizione sufficienti per scatenare l'eruzione, è difficilmente attuabile. Parimenti l'uso



di filtri solari, la maggior parte dei quali ha spettro di assorbimento negli UVB e talora negli UVA, raramente può essere efficace. Migliori risultati si ottengono con terapie per via sistemica:

- gli antistaminici anti H1, innalzano la dose orticariogena minima al controllo

del fototest nel 50% dei pazienti.

- gli antimalarici di sintesi possono essere impiegati con successo.

Basandosi sull'osservazione che alla comparsa delle manifestazioni cutanee segue un periodo refrattario, alcuni Autori

hanno proposto un sistema di desensibilizzazione mediante esposizione graduale di piccole aree cutanee in successione a fonti luminose artificiali. Da ricordare infine l'impiego di omalizumab (anticorpo monoclonale anti IgE), IVIg (immunoglobuline endovena) e plasmateresi.



## Bibliografia

1. Sertoli A. *Dermatologia allergologica professionale ed ambientale. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1991.*
2. Saurat J-H et al. *Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse, 6° Edizione. Edra Editore. 2018*
3. Lembo S, Manfredola G.-*Fotodermatosi. Sics Editore S.r.l. 2016*
4. Gola M.-*Dermatologia allergologica nel bambino e nell'adolescente. Springer.com. 2012*
5. Bologna J.-*Dermatology, Fourth Edition. Elsevier.*
6. Lim e Hawk J. *Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA 2007*
7. Bylaite M. et al. *Photodermatoses: classification, evaluation and management. British Journal of Dermatology. 2009*

# Lofarma Academy

FARE INFORMAZIONE, FARE PROFESSIONE

In occasione dei 75 anni di storia di Lofarma,  
nasce Lofarma Academy,  
un nuovo **progetto di divulgazione, aggiornamento, formazione e ricerca**,  
rivolto a tutto il personale sanitario interessato al **settore allergologico**.  
I primi incontri a calendario sono rivolti agli specializzandi  
in allergologia ed immunologia clinica.

academy@lofarma.it



www.lofarma.it

**Lofarma**



# Oleosine: “nuova” frontiera della diagnostica di precisione delle anafilassi gravi da allergia ad arachide ed altri semi oleosi

Stefania Arasi, MD, PhD

Area di Ricerca Traslationale  
in Specialità Pediatriche,  
Unità di Allergologia, Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù (IRCSS),  
Roma, Italia

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 1: 24-30

### INTRODUZIONE

L'allergia ad arachidi ed altri semi oleosi, costituisce un problema emergente di salute pubblica (1). La dimensione epidemiologica del problema sta crescendo in termini di prevalenza ed incidenza anche nei paesi mediterranei in cui la globalizzazione ha in parte modificato le abitudini alimentari inglobando cibi etnici provenienti da altre culture culinarie. In aggiunta, i costi e l'impatto sulla qualità di vita del soggetto, della famiglia e della società sono ingenti per questa patologia che può essere responsabile di gravi reazioni anafilattiche potenzialmente fatali (2). Anche quantità minime di questi allergeni accidentalmente ingerite (o più raramente per contatto aereo o cutaneo) possono scatenare reazioni allergiche gravi (3,4). Pertanto, una diagnosi accurata è conditio sine qua non per un appropriato management ed un'adeguata

strategia terapeutica volti a minimizzare il rischio di grave reazione anafilattica. In questa prospettiva, la disponibilità di allergeni per la diagnostica è un prerequisito essenziale per una adeguata valuta-

zione del rischio e la gestione dell'allergia ad arachide e altri semi oleosi. Tuttavia, le metodiche diagnostiche attualmente fruibili nella pratica clinica non sono scevre da limiti, anche in termini di sen-

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- Anafilassi grave • BAT • test di attivazione dei basofili • Biomarker
- Diagnostica molecolare • Medicina di precisione • nsLTP
- non-specific lipid transfer protein • Oleosina • TPO • test di provocazione orale

*Le oleosine sono allergeni comuni di origine vegetale, generalmente responsabili di gravi reazioni allergiche ad arachide e altri semi oleosi. Tuttavia, per la loro natura idrofobica queste proteine sono poco rappresentate negli estratti impiegati nella diagnostica standard. Pertanto, in pazienti con anamnesi di anafilassi dopo il consumo di semi di arachidi, girasole, soia o altri semi oleosi con negatività dei comuni test cutanei e degli esami del sangue per gli estratti allergenici, è opportuno considerare che le oleosine potrebbero essere gli allergeni responsabili. La possibilità di identificare la presenza di immunoglobuline E specifiche per molecole di oleosina durante la diagnostica allergologica di routine potrebbe dirimere la diagnosi nei casi di allergia dubbia, evitando rischiosi test di provocazione orale in vivo, e favorire una valutazione del rischio di anafilassi grave.*



sibilità. Infatti, alcuni pazienti con sintomi e anamnesi di allergia ad arachide o altri semi come sesamo e nocciola, risultano negativi ai comuni test allergologici con estratti, sia cutanei [skin prick test (SPT)] che sierici [determinazione di immunoglobuline specifiche di classe E (sIgE)] (5,6).

Pertanto, nei casi di anamnesi deponente o dubbia per allergia a semi oleosi sono necessari test di provocazione orale, preferibilmente in doppio cieco controllati con placebo. Ciò nonostante, si tratta di una procedura in vivo non solo gravata da costi sanitari ingenti ma anche potenzialmente pericolosa per il paziente, per il

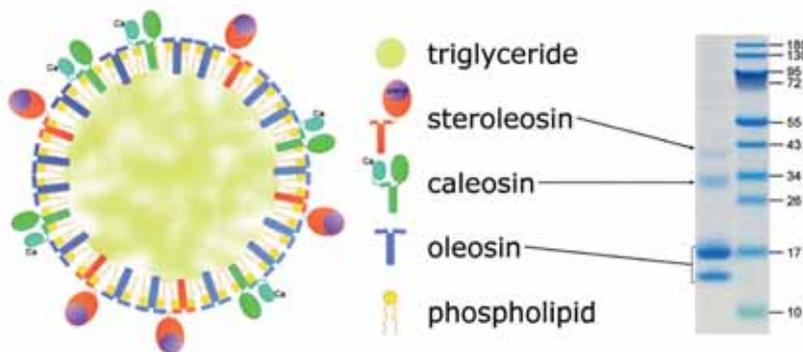
rischio di reazione allergica anche grave.

Nell'ultimo ventennio, sono stati compiuti progressi nell'ambito della diagnostica molecolare, con il progressivo riconoscimento e rilevamento in vitro di sIgE sieriche dirette contro molecole allergeniche. La diagnostica molecolare offre spesso l'opportunità di dirimere la diagnosi nei casi difficili. In particolare, in pazienti con anamnesi di anafilassi dopo il consumo di semi di arachidi, girasole, soia o altri semi oleosi con negatività dei test cutanei e degli esami del sangue per gli estratti allergenici, le oleosine potrebbero essere gli allergeni responsabili.

### OLEOSINE: CONCETTI GENERALI

Le oleosine sono trigger allergenici di origine vegetale comuni, in gran parte sottovalutati e responsabili, in genere, di gravi reazioni allergiche potenzialmente fatali, incluso lo shock anafilattico. Il pattern di severità clinica associato all'allergia alle oleosine è essenzialmente da ricondursi alle caratteristiche fisico-chimiche di questa famiglia di molecole che sono resistenti alle alte temperature ed agli enzimi digestivi. Inoltre, il consumo di oleosine trattate termicamente è stato associato a un rischio più elevato di una grave reazione anafilattica (6). E' stato dimostrato che le oleosine potrebbero essere un biomarcatore di gravità dell'allergia alle arachidi (6). Nonostante la loro rilevanza clinica, le oleosine sono poco rappresentate negli estratti allergenici dei comuni test diagnostici. Le oleosine hanno una struttura idrofobica e, quindi, sono scarsamente solubili in soluzioni acquose. Sebbene estratti diagnostici includono già un certo numero di allergeni idrosolubili, altri, in particolare gli allergeni lipofili, sono ancora mancanti (6-8). Nascosti nella matrice lipidica delle colture ricche di petrolio, allergeni lipofili tendono ad eludere le procedure standard di estrazione acquosa, separazione e purificazione delle proteine. Di conseguenza, solo pochi allergeni idrofobici sono stati identificati finora, ma quelli scoperti sono stati correlati a gravi reazioni sistemiche. Le oleosine per la loro caratteristica idrofobia si dissolvono solo in presenza di detergenti, con conseguenti limitazioni nell'uso nel-

**Figura 1** Modello schematico di un corpo oleoso



Modello schematico di un corpo oleoso con le sue componenti (a sinistra) e determinazione della massa molecolare delle proteine del corpo oleoso da arachidi mediante elettroforesi su gel poliacrilammide (a destra).

Riprodotta da Jappe U & Schwager C, 2017(9).



la diagnostica allergologica in vivo e in vitro. Recentemente, è diventato disponibile almeno un test allergico che rileva immunoglobuline E allergene specifica (sIgE) contro le oleosine.

La possibilità di identificare la presenza di sIgE contro molecole di oleosina durante la diagnostica allergologica di routine di allergia, potrebbe favorire una valutazione del rischio di anafilassi grave e aiutare a dirimere la diagnosi nei casi di allergia dubbia.

### STRUTTURA BIOCHIMICA

Sotto il profilo strutturale, le proteine della famiglia delle oleosine hanno peso molecolare compreso tra 15 kDa e 24 kDa. Le oleosine partecipano alla componente proteica dei corpi oleosi noti anche come oleosomi o sferosomi, ossia organelli sferici che immagazzinano trigliceridi come fonte di energia durante il processo di germinazione di semi di piante con semi oleosi, come arachidi, nocciole, noci, mandorle, soia, sesamo e semi di colza (8). La parte centrale dell'oleosoma è formata da un "core" di trigliceridi, circondato da uno strato singolo di fosfolipidi, incorporato da un lungo dominio idrofobo proteico alla cui costituzione prendono parte: oleosine (per circa l'80-90% della frazione proteica), calcosine e steroleosine (Figura 1) (9).

Si ritiene che la componente proteica abbia sia il ruolo di stabilizzare gli oleosomi, prevenendone la coalescenza, sia un'attività enzimatica. La parte proteica consta di 72 aminoacidi, che costituiscono il dominio idrofobico più lungo conosciuto in natura. I do-

mini N-terminali, presenti sull'anello esterno, sono idrofili o anfipatici, mentre il dominio C-terminale è sempre anfipatico.

Le oleosine, grazie ad una struttura unica, stabilizzano gli oleosomi, impedendone la coalescenza. La caratteristica unica della sequenza primaria di tutte le oleosine è la sua divisione in tre domini: un dominio idrofobo centrale affiancato su entrambi accanto a domini relativamente idrofili, rispettivamente (10). Il dominio idrofobo è incorporato nella membrana del corpo oleoso, in contrasto con i domini idrofili che risiedono sulla superficie del corpo dell'olio e interagiscono con i gruppi idrofili dei fosfolipidi (10, 11). Pertanto, una volta rimosso dal corpo dell'olio, sono necessari detergenti forti per mantenere le oleosine in soluzione (12, 13).

### CENNI STORICI E FONTI ALLERGENICHE

Le oleosine sono proteine di immagazzinamento dell'energia comunemente rappresentate nelle piante. La prima oleosina identificata è stata descritta nel 1998 come fonte allergenica presente nell'olio di arachidi (14). Da allora sono state scoperte altre oleosine allergeniche dell'arachide, come Ara h 10, Ara h 11, Ara h 14 e Ara h 15. Gli allergeni dell'oleosina alla nocciola sono Cor a 12, Cor a 13 e Cor a 14. I semi di sesamo contengono molecole Ses i 4 e Ses i 5, appartenenti alla famiglia delle oleosine (15). Si specula che esistano altre oleosine, ma le loro estrazione, identificazione e purificazione non sono di facile esecuzione.

La natura idrofobica delle oleosine, le rende difficilmente solubili in soluzioni acquose (5, 6). Per la medesima ragione, l'uso delle oleosine nei test allergenici sia in vivo che in vitro è limitato, a meno che non venga aggiunto un detergente al sistema (6, 16).

La Tabella 1 offre una panoramica delle proteine allergeniche e potenzialmente allergeniche per fonte allergenica e relativo peso molecolare.

### IMPLICAZIONI CLINICHE

Una caratteristica rilevante delle oleosine è la loro resistenza al calore e alla digestione. Sotto un profilo clinico-biologico è plausibile che la stabilità della struttura delle oleosine correli con un alto potenziale di evocare reazioni allergiche gravi, incluso shock anafilattico (17, 18), similmente, a quanto avviene per le proteine di deposito dei semi (es. Ara h 2, Ara h 6 nell'arachide; Jug r 1 nella noce; Cor a 14, Cor a 9 nelle nocciole) (Figura 2).

Inoltre, l'associazione con i lipidi può essere un altro fattore chiave per la loro allergenicità, semplicemente perché un guscio costituito da lipidi associati ad allergeni può esercitare una protezione contro la degradazione nel tratto gastrointestinale e può favorire l'assorbimento di allergeni tramite il trasporto mediato dai trasportatori dei lipidi (19, 20). Infatti, il legame e l'incorporazione di diverse molecole all'interno dei corpi oleosi è stato dimostrato elevare le concentrazioni ematiche di queste sostanze dopo ingestione (21, 22). Inoltre, è stato dimostrato un effetto coadiuvante dei lipidi (23). Pertanto, è altamente proba-



Tabella 1

Panoramica delle oleosine allergeniche e potenzialmente allergeniche

Potenziale allergico	Pianta	Componente	Peso molecolare (kDa)
ACCERTATO	Arachide ( <i>Arachis hypogaea</i> )	Ara h10	16
		Ara h11	14
		Ara h14	17,5
		Ara h 15	17
	Nocciola ( <i>Corylus avallana</i> )	Cora a 12	17
		Cora a 13	14-16
		Cora a 15	17
	Sesamo ( <i>Sesamum indicum</i> )	Ses i 4	17
		Ses i 5	15
PROBABILE	Lino ( <i>Linum usitatissimum</i> )	non specificata	-
	Soia ( <i>Glycine max</i> )	Oleosina 17 kDa	17
		Oleosina 18 kDa	18
		Oleosina 24 kDa	24
	Semi di Girasole ( <i>Helianthus annuus</i> )	Oleosina 19 kDa	19
		Oleosina 20,5 kDa	20,5
	Noce ( <i>Juglans regia</i> )	Oleosina 12 kDa	12
		Oleosina 15 kDa	15

Informazioni sul peso molecolare come documentato nel database WHO / IUIS ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)). Modificata ed aggiornata da Jappe U & Schwager C, 2017 (9).

bile che la stretta relazione tra oleosine e lipidi contribuisca alla sensibilizzazione alle oleosine.

La processazione delle arachidi si associa, inoltre, ad un pattern di gravità clinica superiore. Nel 2017, è stata elegantemente valutata la capacità delle sIgE di legarsi con Ara h 10/11 e Ara h 14/15 nel siero di pazienti che avevano manifestato una grave reazione anafilattica dopo ingestione di arachidi (6). Gli autori

hanno scoperto che nei soggetti allergici con gravi manifestazioni anafilattiche, le sIgE si legavano avidamente alle oleosine di arachidi tostate ma non di quelle crude. I due gruppi di controllo erano costituiti uno da pazienti sensibilizzati alle arachidi ma tolleranti e l'altro da soggetti senza sintomi clinici di allergia né sensibilizzazione alle arachidi. In entrambi i gruppi di controllo, le sIgE sieriche non riuscivano a legarsi alle molecole di ole-

osine né di quelle derivate da arachidi crude né da quelle tostate. Inoltre, il test di attivazione dei basofili (BAT), eseguito con molecole di oleosine di arachidi (sia crude che tostate), ha evidenziato una maggiore reattività quando le oleosine provenivano da arachidi tostate ed in particolare nei pazienti con una storia di gravi sintomi allergici. La spiegazione di questi risultati potrebbe risiedere nel fatto che il processo di tostatura induce una reazione di Maillard (24). Infatti al BAT, si è evidenziata una maggiore affinità di legame IgE e / o proprietà di cross-linking delle IgE dirette contro le oleosine modificate dalla reazione di Maillard a seguito di tostatura rispetto a quelle nelle arachidi crude (6). In aggiunta, la tostatura priva le oleosine di un effetto protettivo dei lipidi e ritarda la digestione dei semi oleosi (17).

Di conseguenza, il consumo di oleosine sottoposte a trattamento termico può aumentare il rischio di anafilassi grave. Similmente, studi eseguiti con il sesamo e le nocciole hanno confermato che il consumo di semi lavorati termicamente facilita lo sviluppo di sintomi allergici (8, 25).

Questo fenomeno è stato osservato anche per altri allergeni delle arachidi, incluso Ara h 8 (della famiglia delle PR-10). In un'arachide cruda, queste molecole sono affiliate ai lipidi che proteggono le proteine dalla digestione enzimatica nel tratto gastro-intestinale (15). La connessione tra Ara h 8 e i lipidi spiega perché la mono-sensibilizzazione contro questa molecola si associa clinicamente a tolleranza o sintomi allergici lievi dopo ingestione di arachidi. C'è evidenza che processi di tostatura e conservazione a lungo termine

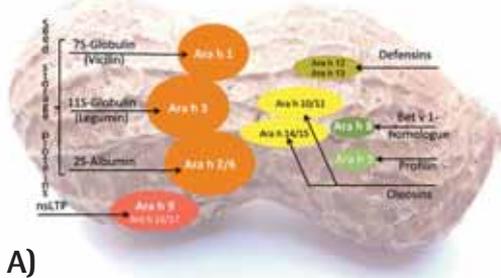


delle arachidi responsabile di ossidazione dei lipidi protettivi attaccati ad Ara h 8, sia responsabile di cambiamenti strutturali nella molecola o della formazione di altri composti. Quindi, la resistenza al calore e la resistenza alla digestione della molecola è ridotta e le sIgE contro Ara h 8 diventano più reattive (23).

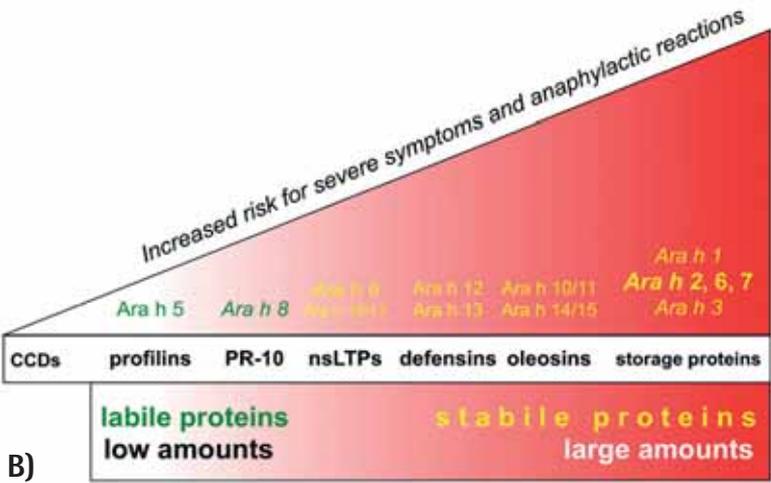
Le sIgE si legano più avidamente all'antigene dopo la tostatura anche per altre molecole di arachidi come Ara h 1, Ara h 2 (entrambe della famiglia delle proteine di deposito), Ara h 9 (appartenente alle nsLTP, non-specific lipid transfer protein), Ara h 12 e Ara h 13. Le ultime due di queste molecole appartengono alla famiglia delle defensine (15).

La valutazione del rischio di anafilassi grave è importante in considerazione della rilevanza del problema delle allergie alle arachidi e altri semi oleosi, in particolare. Si stima che uno su quattro pazienti sensibilizzati alle arachidi abbia sIgE sieriche dirette contro le oleosine. Inoltre, la sensibilizzazione alle oleosine è più comune tra i bambini che tra adulti (26).

**Figura 2** Rappresentazione grafica delle principali molecole allergeniche dell'arachide



A)



B)

**REAZIONI CROCIATE  
TRA OLEOSTINE  
DI ORIGINE DIVERSA**

Al pari di altre famiglie di molecole, anche per le oleosine si è ipotizzato che omologie di sequenza possano essere alla base di reattività crociate tra sorgenti allergeniche diverse.

Uno studio su 423 pazienti che vivevano in città europee e sensibilizzati alle nocciole ha mostrato che la sensibilizzazione alle oleosine è un evento comune, coinvolgendo fino al 25% della popolazione, con una predilezione per i bambini rispetto agli adulti (26). Riferendosi alla cross-reattività, gli autori osservavano che la sensibilizzazione a Cor a 12, un'oleosina della nocciola, correla con la sensibilizzazione ai semi di sesamo e di girasole. Esiste anche una sensibilità crociata al polline di varie piante e al latte. Si è, pertanto, indagato se la sensibilizzazione alle oleosine polliniche possa provocare reazioni crociate IgE-mediate causate da sensibilizzazioni primarie alle oleosine alimentari dei semi. L'analisi genetica delle oleosine potrebbe dirimere questo interrogativo. È stato dimostrato che le oleosine del polline si sono

Allergeni dell'arachide (A) e stratificazione schematica del rischio di severità clinica per famiglia allergenica (B). Riprodotta da Kleine Tebbe in Matricardi et al (18).



evolte e differenziate dalle oleosine dei semi: il loro dominio N-terminale è più corto mentre il dominio C-terminale è più sviluppato. Pertanto, c'è poca somiglianza tra le oleosine del polline e quelle dei semi, ad eccezione del nucleo idrofobico. Giacché si assume che il nucleo non sia antigenico, reattività crociata tra le oleosine dei semi e quelle dei pollini sembrano piuttosto improbabili (9).

Un'ulteriore ipotesi è stata formulata per spiegare le reazioni crociate nei pazienti sensibilizzati alle oleosine, basandosi sull'analisi della struttura delle molecole di rAra h 15 nelle arachidi (9). La sequenza di amminoacidi nel dominio C-terminale di questa molecola ha la più alta affinità di legame per le IgE. Sembra che la stessa sequenza è presente nelle oleosine di semi diversi dalle arachidi (come nocciola, colza, soia, sesamo e mandorle). Pertanto, reazioni crociate tra oleosine di semi diversi sono più probabili nei pazienti sensibilizzati a più oleosine di una stessa sorgente allergenica. In altri termini, pazienti sensibilizzati a più oleosine da uno stesso seme oleoso hanno maggiori probabilità di avere sintomi allergici scatenati dall'ingestione di semi diversi a causa di reazioni crociate.

### CONCLUSIONI

Lo sviluppo di nuovi metodi di estrazione di molecole allergeniche estende la comprensione dei meccanismi delle reazioni allergiche. Sembra esserci consenso sul fatto che le oleosine siano alla base delle allergie con manifestazioni in genere gravi alle arachidi e altri semi oleosi. Pertanto, l'introduzione di queste mole-



Tabella 2

### Caratteristiche principali delle oleosine

#### Key points

- Proteine allergiche di origine vegetale comuni nei semi oleosi
- Oleosine sin ora identificate:  
Arachidi: Ara h 10, Ara h 11, Ara h 14 e Ara h 15  
Nocciola: Cor a 12, Cor a 13 e Cor a 14  
Sesamo: Ses i 4 e Ses i 5
- Alta resistenza al calore e alla digestione
- Idrofobia e liposolubilità ne rendono difficili le comuni procedure di estrazione, separazione e purificazione
- La sensibilizzazione alle oleosine è comune, coinvolgendo fino al 25% della popolazione europea, soprattutto quella pediatrica.
- Per omologie di struttura sono possibili cross-relazioni tra oleosina di semi diversi.
- La processazione degli alimenti ad alte temperature (ad es. la tostatura) è associata a un riaschio maggiore di sintomi allergici gravi.
- Le oleosine sono un candidato biomarcatore predittivo di sintomi allergici gravi ai semi oleosi
- L'introduzione del dosaggio delle IgE contro le oleosine nei test diagnostici di routine faciliterebbe la valutazione del rischio di grave reazione anafilattica e aiuterebbe la diagnosi nei casi sintomatici e inequivocabilmente legati al consumo di semi oleosi con negatività ai test classici con estratti.

cole nei test diagnostici di routine apparterebbe potenziali benefici per i pazienti con allergie a arachidi e semi oleosi: migliorerebbe notevolmente la diagnostica stessa nei casi inconclusivi di anamnesi di anafilassi con negatività ai test di sensibilizzazione agli estratti e alle proteine di deposito e aiuterebbe ad adattare le raccomandazioni terapeutiche al profilo di sensibilizzazione del singolo paziente. La rilevazione della sIgE contro le oleosine potrebbe aiutare a valutare il rischio

di anafilassi grave. Inoltre, la diagnostica molecolare della sensibilizzazione contro le oleosine consentirebbe una dieta mirata ai cibi scatenanti la reazione, di evitare test di provocazione orale potenzialmente pericolosi in pazienti con una storia di reazione anafilattica dopo il contatto con semi e in quelli con risultati inequivocabili ai test cutanei o al riscontro di sIgE contro gli estratti allergenici in vitro. In atto, esiste in commercio almeno un test che consente il rilevamento di sIgE con-



tro le oleosine, che rivela se il paziente è sensibilizzato all'oleosina delle arachidi Ara h 15 nel contesto di un test multi-

plex semiquantitativo di terza generazione (ALEX2®). Nuovi test fruibili nella diagnostica di routine estesi ad un pan-

nello più ampio di molecole di oleosine con buoni parametri di performance e costi ragionevoli sono attesi (Tabella 2).



## Bibliografia

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
2. Shaker M, Greenhawt M. Peanut allergy: Burden of illness. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):290-294.
3. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:172-179.
4. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):156-64.
5. Ehlers AM, Rossnagel M, Brix B, et al. Sesame oleosins are minor allergens. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:32.
6. Schwager C, Kull S, Behrends J, et al. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1331-1338.
7. Petersen A, Kull S, Rennert S, et al. Peanut defensins: novel allergens isolated from lipophilic peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1295-301.
8. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Winter MG, et al. Oil body-associated hazelnut allergens including oleosins are underrepresented in diagnostic extracts but associated with severe symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:4.
9. Jappe U, Schwager C. Relevance of Lipophilic Allergens in Food Allergy Diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(9):61.
10. Li M, Smith LJ, Clark DC, et al. Secondary structures of a new class of lipid body proteins from oilseeds. *J Biol Chem*. 1992;267(12):8245-53.
11. Huang AH. Oil bodies and oleosins in seeds. *Annu Rev Plant Biol*. 1992;43(1):177-200.
12. Pons L, Chery C, Mrabet N, et al. Purification and cloning of two high molecular mass isoforms of peanut seed oleosin encoded by cDNAs of equal sizes. *Plant Physiol Biochem*. 2005;43:659-68.
13. Capuano F, Beaudoin F, Napier JA, et al. Properties and exploitation of oleosins. *Biotechnol Adv*. 2007;25(2):203-6.
14. Pons L, Olszewski A, Guéant JL. Characterization of the oligomeric behavior of a 16.5 kDa peanut oleosin by chromatography and electrophoresis of the iodinated form. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1998;706(1):131-40.
15. Jappe U, Schwager C, Schromm AB, et al. Lipophilic Allergens, Different Modes of Allergen-Lipid Interaction and Their Impact on Asthma and Allergy. *Front Immunol*. 2019;10:122.
16. Scala E, Villalta D, Meneguzzi G, et al. Storage molecules from tree nuts, seeds and legumes: relationships and amino acid identity among homologue molecules. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018;50(4):148-155.
17. Kleine-Tebbe J, Jakob T. Molecular allergy diagnostics. Innovation for a better patient management. Springer Nature Switzerland AG, Cham:2017. ISBN: 978-3-319-42498-92020
18. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 May;27 Suppl 23:1-250.
19. Cao Y, Zhao L, Ying Y, et al. The characterization of soybean oil body integral oleosin isoforms and the effects of alkaline pH on them. *Food Chem* 2015;177:288-94.
20. Millichip M, Tatham AS, Jackson F, et al. Purification and characterization of oil-bodies (oleosomes) and oil-body boundary proteins (oleosins) from the developing cotyledons of sunflower (*Helianthus annuus* L.). *Biochem J* 1996;314:333-7.
21. Weangsripanaval T, Moriyama T, Kageura T, et al. Dietary fat and an exogenous emulsifier increase the gastrointestinal absorption of a major soybean allergen, Gly m Bd 30K, in mice. *J Nutr* 2005;135:1738-44.
22. Chang MT, Tsai TR, Lee CY, et al. Elevating bioavailability of curcumin via encapsulation with a novel formulation of artificial oil bodies. *J Agric Food Chem* 2013;61:9666-71.
23. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H. Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:521-9.
24. Johnson KL, Williams JG, Maleki SJ, et al. Enhanced approaches for identifying amadori products: application to peanut allergens. *J Agric Food Chem* 2016;64:1406-13.
25. Leduc V, Moneret-Vautrin DA, Tzen JT, et al. Identification of oleosins as major allergens in sesame seed allergic patients. *Allergy* 2006;61:349-356.
26. Datema MR, Zuidmeer-Jongejan L, Asero R, et al. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a EuroPrevall outpatient clinic survey. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 136:382-391.



### Tonsillite eosinofilica e SLIT

Cavaliere C. et al.

Eosinophilic lingual tonsillitis induced by sublingual immunotherapy: A case series.

*Clin. Case Rep., 2020; 8; 2211-2213*

La rinite allergica (AR) è una malattia piuttosto diffusa con una prevalenza stimabile tra il 20-40%; l'immunoterapia allergene specifica (ITS) sembra rappresentare una valida opzione terapeutica in grado anche di impedire l'aggravamento dei sintomi (i.e. asma). L'introduzione in particolare della ITS per via sublinguale (SLIT) ha ottenuto un certo successo, risultando anche decisamente più tollerabile della ITS per via iniettiva.

Recentemente è stato riportato un possibile ruolo della tonsilla linguale nella bio-distribuzione del vaccino somministrato per via sublinguale e questo ha stimolato nuove indagini per capire il meccanismo che determina la comparsa di effetti avversi locali in seguito a SLIT. In questo "Case Report" si descrivono tre casi di pazienti in cui si è osservato un inizio di tonsillite linguale in corso di SLIT che potrebbe spiegare la comparsa di effetti locali osservata abbastanza comunemente. Nel primo caso la paziente è una ragazza di 17 anni, affetta da rinite

allergica stagionale da polline di Graminacee, come dimostrato da positività al prick e test IgE. Dopo una sospensione della SLIT (Grazax) che era stata effettuata per due anni, la paziente, alla ripresa della SLIT, ha manifestato una serie di eventi avversi (dispnea, disfonia), risolti con ebastina 20 mg). Un'analisi più approfondita ha messo in luce una mucosa ipertrofica e cianotica, associata alla presenza di numerosi eosinofili degranulati a livello nasale e linguale (Figura 1). La sospensione del trattamento ha consentito una rapida risoluzione delle anomalie citologiche.

Il secondo caso riguarda una ragazza di 30 anni affetta anch'essa da rinite stagionale da polline di Graminacee e sottoposta a SLIT (Oralair). Alla settima somministrazione la paziente ha manifestato dispnea, nausea, vomito, vertigini, il tutto risolto con betametasona 3mg e ebastina 20mg. L'esame fisico ha evidenziato la presenza di un edema della tonsilla linguale e della membrana della mucosa laringofaringea mentre una citologia nasale ha mostrato la presenza di numerosi neutrofili ed eosinofili. Anche in questo caso la sospensione della terapia ha consentito una rinormalizzazione del quadro clinico.

Anche il terzo caso riguarda una ragazza (26 anni) con prick positivo agli acari della polvere di casa. La paziente dopo aver iniziato una terapia con Staloral per acari, alla quinta somministrazione ha manifestato gli stessi sintomi del caso precedente, risolto con la stessa terapia farmacologica. La sospensione della terapia ha comportato la risoluzione graduale dei sintomi.

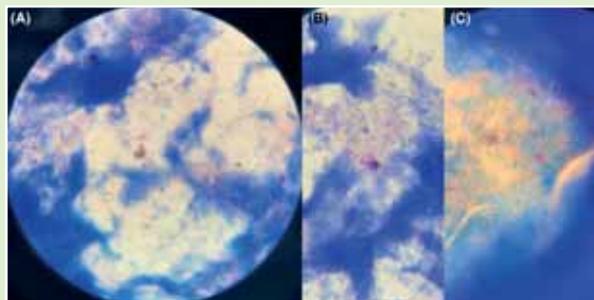
Gli autori dell'articolo sottolineano che, a differenza delle reazioni locali spesso osservate nel sito di somministrazione della terapia, la comparsa di queste manifestazioni a livello della tonsilla linguale in concomitanza con la SLIT non erano finora state segnalate. Gli stessi, pur facendo presente alcuni limiti dello studio (mancanza di una biopsia della tonsilla linguale che confermasse le osservazioni citologiche ovvero la assenza di dati sul quadro clinico locale prima dell'inizio della terapia) concludono che sia auspicabile prendere in considerazione l'eventualità che si possano verificare situazioni analoghe ( tonsillite linguale eosinofilica durante la SLIT) e definire meglio il ruolo della tonsilla linguale nella bio-distribuzione dell'estratto una volta posto sotto la lingua e quanto questo incida poi sull'effetto immunologico dello stesso.

Aggiungerei che a mio avviso bisognerebbe anche capire se queste segnalazioni di effetti avversi così particolari siano o meno legati all'uso di dosaggi di estratto particolarmente elevati.



Figura 1

Immagini della mucosa ipertrofica



**A)** eosinofili degenerati in presenza di batteri e spore alla base della lingua **B)** mastcellule degenerate **C)** presenza di abbondanti granuli rilasciati dalla degenerazione di eosinofili.



## Allergeni nascosti: attenzione al dentifricio

Denaxa D. and Arkwrigh P.

Fennel as a cause of immediate hypersensitivity  
to toothpaste.

*Annals of Allergy Asthma Immunology* 2020, 125 (1): 99-100.

Lavarsi i denti dopo ogni pasto è una regola che ci insegnano fin da piccoli: l'obiettivo è la rimozione della placca che si accumula nella nostra bocca e che se non rimossa può essere causa di malattie del cavo orale come carie, gengivite e paradontite.

A tale scopo tutti i giorni, più volte al giorno usiamo il dentifricio: esistono in commercio dentifrici di tutti i gusti, con svariate consistenze e proprietà. Non c'è da sorprendersi quindi se anche un prodotto apparentemente innocuo può essere fonte di problemi. In letteratura sono riportati casi di stomatiti allergiche e irritative da contatto, spesso causate da agenti aromatizzanti presenti nel prodotto. In questo lavoro, viene descritto un caso molto particolare di allergia ad un dentifricio vista la tipologia di sintomi che è stato in grado di scatenare. Il caso riguarda un bambino di 11 anni che, immediatamente dopo aver lavato i denti con un dentifricio al finocchio (marca Kingfisher Natural Toothpaste) manifestava reazioni di tipo allergico (starnuti, congestione nasale, vomito e dolori addominali, difficoltà respiratorie e palpitazioni, ma non orticaria né angioedema). Diversi dentifrici scatenavano tali reazioni, ma era stato un dentifricio naturale al gusto di finocchio (marca Kingfisher Natural Toothpaste) a causare i problemi maggiori. Il bambino aveva già avuto anche delle reazioni a curry, mentine, liquirizia, cavolfiore e broccoli, soffriva di rinite allergica stagionale, ma non aveva eczema o asma, né prendeva alcun farmaco.

Il siero del bambino fu analizzato per la presenza di IgE specifiche che risultarono positive per finocchio (finocchio fresco, 10.5 kUA/L), coriandolo (2.8 kUA/L), polline misto di piante erbacee (>100 kUA/L) e polline misto di alberi (3.1 kUA/L) ma negativo a Bet v 1. L'esecuzione di un *prick by prick* con il dentifricio in questione diede un risultato positivo (ponfo di 12 mm). Per conferma il bambino fu sottoposto anche un test di provocazione con il dentifricio che determinò immediatamente una serie di sintomi quali



prurito alla bocca, rinorrea. Pur sputando subito dopo il dentifricio, il bambino iniziò a tossire, senza però ansimare, né sviluppare orticaria, angioedema, o sintomi gastrointestinali. Tutti i sintomi si risolsero entro 10 minuti senza la necessità di ricorrere ad alcun trattamento. Gli autori avendo individuato nel finocchio (in particolare nella radice e non nei semi) l'ingrediente responsabile dell'allergia consigliarono al paziente di evitare l'assunzione di tutti gli alimenti e i prodotti contenenti finocchio. In aggiunta gli fornirono un piano d'azione che includeva anche l'uso di epinefrina auto-iniettabile, visto che le reazioni erano associate a sintomi respiratori. Questo studio ha quindi evidenziato per la prima volta che il finocchio nel dentifricio può causare una reazione allergica con sintomi respiratori compatibili con un coinvolgimento sistemico piuttosto che con una sindrome orale allergica (OAS).

Come spiegare il fenomeno? Come noto il finocchio (*Foeniculum vulgare*) è una pianta erbacea con forti proprietà aromatiche, appartenente alla famiglia delle Apiaceae (Ombrellifere), che comprende diverse piante di interesse medicinale e alimentare come anice, cumino, coriandolo, aneto, prezzemolo, sedano, carota. Esistono varietà di finocchio selvatico e varietà coltivate. Oltre che in cucina come verdura o spezia, il finocchio è ampiamente utilizzato per il suo effetto rinfrescante in diversi prodotti e nei rimedi erboristici per il trattamento di problemi digestivi.

Sono stati identificati alcuni allergeni del finocchio, tra cui Foe v 1 (17 kDa, Bet v 1-like), Foe v 2 (14 kDa, profilina), Foe v 3 (9 kDa, Lipid Transfer Protein), Foe v 5 (60 kDa, flavoproteina) omologo all'allergene di sedano Api g 5. Gli allergeni di finocchio mostrano omologia con allergeni del polline di artemisia, che possono essere responsabili della sindrome da artemisia-sedano-spezie (*muquwort-celery-spice syndrome*). E' quindi possibile che la positività al finocchio sia subentrata in seguito alla sensibilizzazione al polline degli alberi. E uno studio sulla sensibilizzazione alle spezie su 187 adulti e 402 bambini sembra confermare questa ipotesi. Tre bambini risultati allergici al finocchio, avevano mostrato una positività anche nei confronti del polline di Artemisia e Betulla.