

ISSN 2038-2553

Anno 38 - 2019 • Volume 37, n. 1

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Dermatite atopica: terapia

**Allergia all'uovo:
diagnosi e terapia**

**Erbe medicinali
e dermatite da contatto**

**Dialogo tra sistema immunitario
e sistema nervoso**

Temporali ed asma



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 38, 2019 - Volume 37, n. 1

DIRETTORE RESPONSABILE
Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO
Maura Fattorini

Stampato da:
Ancora Arti Grafiche
via Benigno Crespi, 30 - 20159 Milano



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
www.lofarma.it
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

In copertina:
*Giardini panoramici
di Shikisai-no-oka*

Se sei un appassionato di fiori non puoi perderti questi luoghi fiabeschi. A Biei, una cittadina nella Regione dell'Hokkaido, la più settentrionale del Giappone, si trova un giardino panoramico (Shikisai-no-oka) di circa 7 ettari di larghezza. Sono presenti, alternandosi tra la primavera e l'autunno, diverse dozzine di fiori dei più svariati colori che offrono un paesaggio affascinante, tra colline ondulate e montagne sullo sfondo. A prima vista sembra che il giardino sia stato dipinto e che il paesaggio non sia naturale. Qui ci si può immergere tra i mille colori della natura. La maestria dell'uomo consiste nella scelta dei semi giusti da piantare; al resto ci pensa " il buon Dio" cioè la pioggia e le api, a far sbocciare le aiuole concorrendo a creare un fantastico spettacolo il cui effetto lascia a bocca aperta i numerosissimi turisti da tutto il mondo.



Fotografia: Shutterstock



SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 38 - 2019 - Volume 37, n. 1

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

- Novità nella Dermatite atopica. Parte 2: Patogenesi e Terapia** 4
Elena Galli, Marta Fantò, Nunzia Maiello
- Allergia all'uovo nei bambini: diagnosi e terapia** 14
Lucia Caminiti
- Dermatite da contatto da prodotti a base di erbe medicinali riconosciute dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).** 21
Paola Lucia Minciullo
- Dialogo tra i sistemi immunitario e nervoso: nuova frontiera nello studio delle manifestazioni allergiche** 31
Marco Zanon, Francesca Mion e C. Pucillo



SHORT REPORT

- Temporali ed asma** 43
Gianni Mistrello



RECENSIONI

Gianni Mistrello

- Effetto inaspettato della terapia Tio-nichel.** 45
Eleonora Nucera, Raffaella Chini, Angela Rizzi, Domenico Schiavino et al.
- Scarpe di tela: saranno fashion ma...?** 46
Hulstaert E et al.
- La gelatina appiccicosa (slime) fai da te: solo un bel gioco?** 47
Salman A et al.

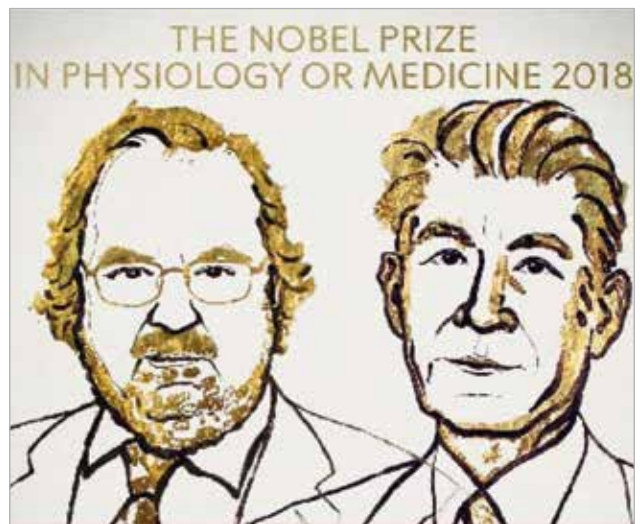


EDITORIALE

a cura di
Gianni Mistrello

Il Notiziario Allergologico ha come finalità la pubblicazione di articoli in ambito allergologico a carattere divulgativo. Ritengo però doveroso iniziare questo Editoriale richiamando l'attenzione sui due scienziati a cui è stato conferito il premio Nobel per la Medicina e Fisiologia 2018. I due scienziati sono: James P. Allison (a sinistra nell'immagine), immunologo americano del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York e Tasuku Honjo (a destra nell'immagine), giapponese, direttore del dipartimento di immunologia e medicina genetica all'Università di Kyoto.

Che cosa hanno scoperto i due scienziati per meritarsi un simile riconoscimento? E' noto il nostro sistema immunitario funziona come meccanismo di difesa nei confronti di agenti esterni ovvero arginando il proliferare di cellule malate (tumori) all'interno del nostro corpo. In questo secondo caso, può spesso succedere che i tumori aggirino il sistema immunitario, evitando così che lo stesso impedisca la loro crescita. D'altro canto è noto che il sistema immunitario è in grado di autoregolarsi in termini di tempo ed intensità di risposta, in questo modo evitando che lo stesso agisca all'impazzata, causando eventuali danni per una risposta fuori controllo. percorrendo linee di ricerca diverse, hanno scoperto che il sistema immunitario, o meglio le cellule immunocompetenti che lo costituiscono, sono dotate di "freni" (noti oggi come checkpoint immunologici) collocati sulla loro superficie, che funzionano da sistema di regolazione. Quando questi freni sono "iperattivati" il sistema di sorveglianza viene disattivato ed è proprio ciò che accade quando un tumore si sviluppa. In particolare i due scienziati hanno scoperto non solo l'esistenza di due molecole (note come CTLA-4 e PD-1) espresse sui linfociti



T che agiscono da freni, ma allo stesso tempo hanno intuito che una loro "manipolazione" avrebbe potuto restituire al sistema immunitario, o meglio alle cellule immunocompetenti che lo costituiscono, la capacità di aggredire il tumore. "Mascherare" queste molecole con anticorpi (anti-CTLA-4 e anti-PD-1) fa in modo che i linfociti non siano più inibiti, e dunque siano liberi di riconoscere e attaccare il tumore. Da qui il riconoscimento del valore e dell'importanza di questa scoperta da parte dei due scienziati che indiscutibilmente hanno meritato il Premio Nobel.

Difficile immaginare che questa scoperta abbia delle ricadute in campo allergologico tanto più che ad oggi si hanno dati contrastanti su un eventuale rapporto tra allergia e tumori.

Torniamo quindi al nostro mondo. In questo numero il lettore troverà la seconda parte della dermatite atopica



relativa alle opzioni terapeutiche. Ne trattano in maniera assai esauriente le Dottoresse Galli e Fantò (Ospedale Fatebenefratelli di Roma) insieme alla Dottoressa Maiello (Università L. Vanvitelli di Napoli), sottolineando che per una patogenesi così complessa, non esiste ancora una terapia risolutiva e ci si debba “accontentare” di mantenere stabile una situazione “ottimale” del paziente mediante approcci terapeutici sia topici che sistemici in grado di tenere sotto controllo i vari fattori, incluso l’aspetto psico-sociale, che sembrano alla base della stessa..

L’allergia all’uovo di gallina è una delle più diffuse in età pediatrica. La Dottoressa Caminiti (Unità di Allergologia Pediatrica dell’Università di Messina), presenta una panoramica del problema illustrando gli strumenti diagnostici in grado di evidenziarla e le difficoltà di gestione della stessa, basata sull’esclusione dalla dieta dell’alimento causa della reazione. Come noto tale approccio non elimina completamente il rischio di anafilassi per ingestione occulta o accidentale dello stesso ed anzi questa consapevolezza può essere causa di ansia e decadimento della qualità di vita individuale e di tutto il nucleo familiare. Negli ultimi anni si è sviluppata un’opzione terapeutica basata sull’immunoterapia orale; essa ha fornito risultati incoraggianti ma purtroppo spesso associati alla induzione di effetti collaterali che al momento sembrano inevitabili.

Si prosegue con il contributo della Dottoressa Minciullo (UOC di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Messina) che ci “mette in guardia” sui possibili rischi di sensibilizzazione allergica di alcune delle più comuni erbe e spezie quando usate a scopo medicinale. In un’epoca in cui va di gran moda l’orto delle piante aromatiche sul balcone, e in cui nella «cucina creativa» si cerca di limitare l’uso del sale a favore delle spezie, è bene tenerlo presente.

Concludiamo questo numero con un contributo di particolare interesse del gruppo dell’Università di Udine coordinato dal Professor Pucillo che introduce il lettore al complesso e spesso trascurato dialogo tra sistema nervoso e sistema immunitario nel contesto delle manifestazioni allergiche. Come discusso in precedenza alcune patologie (vedi per es. dermatite atopica e allergia alimentare) provocano dei risvolti psicologici e comportamentali che possono incidere negativamente sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti. Una maggiore comprensione dell’esistenza di un dialogo bidirezionale tra sistema immunitario e nervoso può fornire utili indicazioni sullo sviluppo di interventi terapeutici sia sui sintomi allergici classici che su quelli della sfera psicologica.



I due premi Nobel Tasuku Honjo e James P. Allison



Novità nella Dermatite atopica.

Parte 2: Patogenesi e Terapia

Elena Galli¹
Marta Fantò¹
Nunzia Maiello²

1. UOS Immunoallergologia dell'età evolutiva
Ospedale S.Pietro- Fatebenefratelli -Roma

2. Dipartimento della Donna,
del Bambino e di Chirurgia Generale
e Specialistica, Università Luigi Vanvitelli,
Napoli

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 1: 4-13

PATOGENESI E TERAPIA DELLA DERMATITE ATOPICA

La patogenesi della Dermatite atopica (DA) è determinata dall'interazione fra fattori genetici, epigenetici ed ambientali, un eterogeneo spettro di difetti immunologici e numerose alterazioni della barriera e del microbioma cutaneo (1-5). I difetti di barriera, insieme alla disregolazione dell'immunità innata e dell'immunità adattiva, giocano un ruolo centrale nella patogenesi e l'alterazione del microbioma cutaneo ha un ruolo catalitico nella propagazione del difetto immune (Figura1). Questa patogenesi così complessa, ci induce subito a comprendere perché non esista una terapia risolutiva. Il trattamento attuale è volto a raggiungere miglioramento cutaneo e controllo del prurito e a mantenere stabile una situazione "ottimale" attraverso un approccio terapeutico plurimo che coinvolge i punti chiave: protezione e ripristino della barriera, soppressione dell'infiammazione, controllo della disbiosi e correzione del pH.

Parole chiave e acronimi

• Dermatite atopica • disbiosi • difetti immunologici • terapia topica e sistemica

Interazione fra fattori genetici, epigenetici ed ambientali, un eterogeneo spettro di difetti immunologici e numerose alterazioni della barriera e del microbioma cutaneo costituiscono la patogenesi della Dermatite atopica

I difetti di barriera, insieme alla disregolazione sia dell'immunità innata più inizialmente sia dell'immunità adattiva, giocano un ruolo centrale nella patogenesi ed il disbioma cutaneo ha un ruolo catalitico nella propagazione dei difetti immunologici. Questa patogenesi così complessa, ci induce subito a comprendere perché ad oggi non esista una terapia risolutiva. Il trattamento attuale è volto a raggiungere il miglioramento cutaneo ed il controllo del prurito e mantenere stabile una situazione "ottimale" attraverso un approccio terapeutico plurimo che coinvolge appunto i punti chiave: protezione e ripristino della barriera, soppressione dell'infiammazione, controllo della disbiosi e correzione del pH.

CENNI DI DISFUNZIONE DI BARRIERA E DI IMMUNITÀ INNATA ED ADATTIVA

L'epidermide è un organo che si auto-rinnova continuamente e nello stesso tempo costituisce una formidabile barriera fisica in grado di impedire la penetrazione di microrganismi e di trattenere umidità e nutrienti. Ma è

anche molto di più: è la prima difesa immunologica ed un complesso ecosistema, conosciuto come "microbiota cutaneo". Il danno di barriera (fisico e chimico) coinvolge, in un complessissimo network, microbioma cutaneo e sistema immune determinando ed amplificando la flogosi cutanea (5). La compromissione di barriera determina un significativo aumento di perdita d'acqua transepidermica (TEWL) ri-

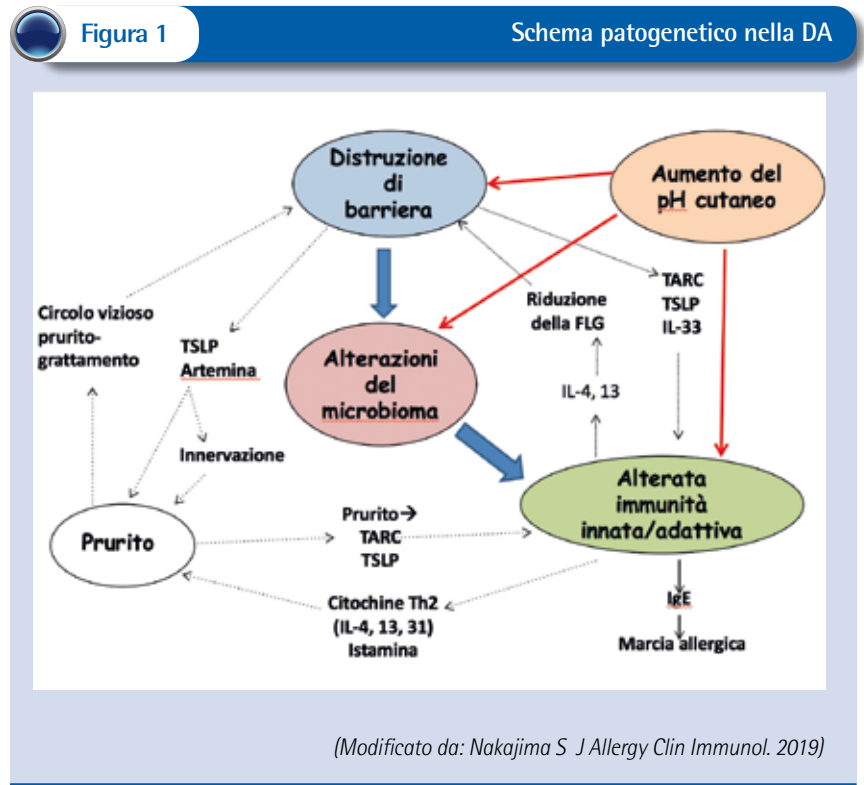
RIASSUNTO



spetto ai soggetti sani, tanto che recenti studi suggeriscono che un'alta TEWL possa correlare con un successivo e più precoce sviluppo di DA, indipendentemente dall'alterazione della filaggrina (FLG).

La pelle fornisce anche un "terreno di coltura" per la crescita dei batteri, che richiedono acqua, fonti di carbonio, azoto, macro e microelementi. L'acqua è fondamentale per la loro crescita e la quantità di acqua in grado di supportare questa crescita viene indicata come attività dell'acqua (aw). Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è in grado di crescere fino a valori di aw di 0,83 mentre lo *Staphylococcus epidermidis* (SE) è meno resistente, al di sotto di 0,87 aw. La pelle secca della DA favorisce quindi la crescita di stafilococchi potenzialmente invasivi e inibisce la crescita di organismi commensali (5). La riduzione dei livelli di fattore idratante naturale (NMF) nello strato corneo (SC) è associata a più gravi sintomi di DA.

La DA è sempre caratterizzata, sia nella cute lesionata sia in quella apparentemente sana, da una ridotta quantità di proteine e di lipidi stabilizzanti la barriera. E' presente un'aberrante organizzazione lamellare ed un'alterata attività della serina proteasi e delle claudine, proteine transmembrana costituenti le giunzioni strette (TJ). La perdita di TJ residue potrebbe consentire un'accelerazione all'ingresso di antigeni e patogeni microbici attraverso la SC, mentre i bassi livelli di sfingosine, che in condizioni normali esercitano un potente effetto



antimicrobico, accentuano una minor difesa verso lo SA, il quale è in grado di causare direttamente la demolizione dei ceramidi, tramite il rilascio di una specifica ceramidasi batterica. La diminuzione globale dei tre lipidi chiave (colesterolo, acidi grassi liberi e ceramidi) si verifica prevalentemente a causa di un blocco parziale nella secrezione dei corpi lamellari, che impoverisce gli interstizi dello SC, ma anche l'elevato pH cutaneo porta a ritardata elaborazione del contenuto dei corpi lamellari secreti (6). Una ulteriore diminuzione del contenuto di ceramidi ed un troncamento degli acidi grassi si

verifica come risultato diretto di una down-regolazione da parte delle citochine Th2 ed in parte verso due elongasi di acidi grassi, ELOVL3 e 6 (7). Il danno di barriera, infatti, stimola la produzione epidermica di citochine TH2 inducenti, come TARC, TSLP e IL-33. Le cellule TH2 determinano la produzione di IgE dalle cellule B, che si ipotizza contribuisca al progresso dell'eventuale marcia allergica(8). IL-4 e IL-13 diminuiscono l'espressione di FLG nell'epidermide, con conseguente ulteriore danno di barriera (9).

Già nel 2006, Palmer ha dimostrato infatti come, almeno in parte dei pa-



zienti, fosse presente una alterazione del gene della FLG, con perdita di funzione e che tale alterazione fosse particolarmente presente quando si associava asma (12). Mutazioni della FLG sono state associate anche ad un aumento di allergia alimentare, in particolare alle arachidi (11) ed un studio longitudinale suggerisce che i pazienti con la mutazione mostrino un più difficile controllo dei sintomi rispetto a quelli senza (12).

Le citochine TH2 e l'istamina, rilasciate a livello della cute lesionata, provocano prurito, che scatena grattamento e produzione regionale di ulteriori citochine promotrici di TH2, come TARC e TSLP. La stessa interruzione della barriera causa la produzione di citochine prurito-inducenti ad es. TSLP e Artemina. L'Artemina, prodotta da cheratinociti alterati e da fibroblasti, induce l'innervazione nell'epidermide delle fibre C, amplificando un ciclo "prurito-grattamento" che danneggia ulteriormente la barriera (13).

In sintesi, possiamo sottolineare come dagli anni '80 in poi il meccanismo patogenetico della DA fosse considerato fondamentalmente immunologico, con una prevalenza di linfociti TH2 e citochine correlate (IL-4, IL-5, IL-13) nella fase acuta di malattia, mentre nella fase cronica si osservava una progressiva polarizzazione TH1 con incremento anche dei TH2 e delle citochine correlate (INF gamma e IL-22). Studi molto più attuali, pur confermando l'importanza che riveste l'immunità adattativa, inquadrano la patogenesi della dermatite all'interno di una più

complessa relazione che coinvolge specialmente il sistema dell'immunità innata, la barriera cutanea e il microbioma cutaneo (1-5).

CENNI DI DISBIOSI CUTANEA

La pelle si interfaccia con l'ambiente esterno e svariati fattori ambientali (pH, temperatura, secchezza, antibiotici, pratiche igieniche) svolgono un ruolo fondamentale nella corretta stabilità del nostro microbioma.

La cute sana regola attivamente la colonizzazione da parte degli organismi microbici producendo molecole diverse, quali peptidi antimicrobici β -defensine, acidi grassi e specie reattive dell'ossigeno, che inibiscono direttamente la crescita dei batteri. La disregolazione di questi sistemi interrompe la corretta struttura microbica portando ad una condizione nota come "disbiosi", caratterizzata da ridotta diversità microbica, permissiva alla colonizzazione di organismi patogeni specie allo SA, con aumentata permeabilità paracellulare (14, 15).

Tutti i pazienti affetti da dermatite presentano un microbioma cutaneo in disbiosi. Tecnologie di sequenziamento del DNA/RNA mostrano come il microbiota cutaneo muti parallelamente al peggioramento della malattia: severità e riacutizzazioni sono associate ad una ridotta diversità batterica (Streptococchi, Propionibatteri, Corynebatteri etc.) e ad una aumentata presenza dello *S.aureus*, mentre durante le fasi di re-

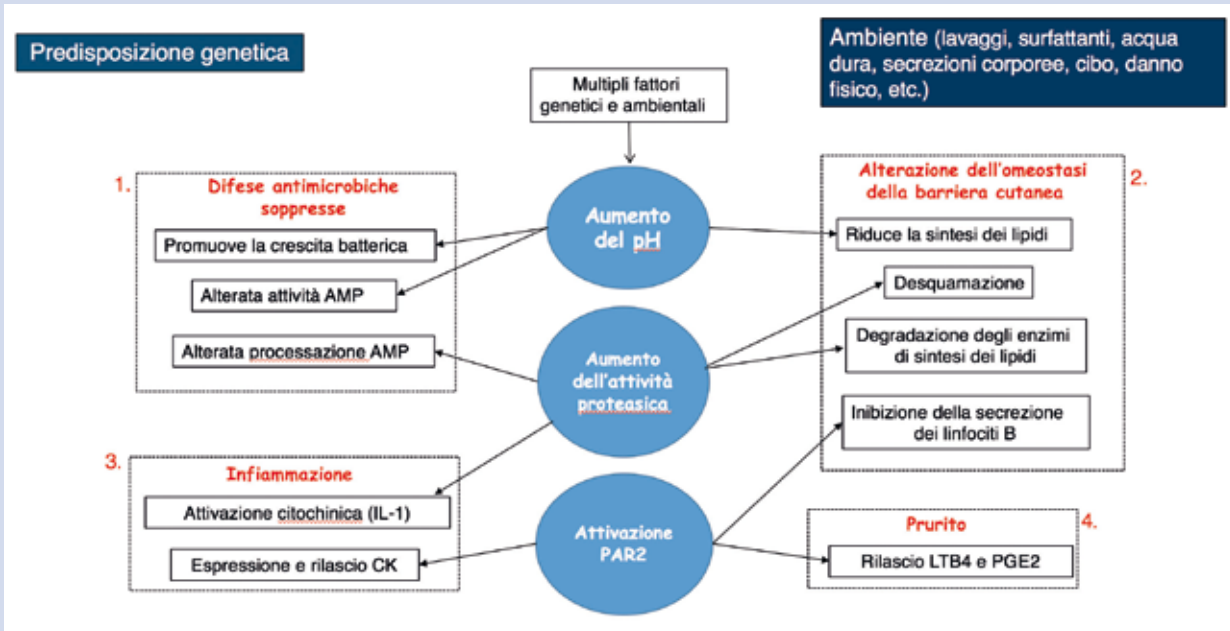
missione la diversità batterica aumenta e tende a normalizzarsi (18). SE e SA giocano un ruolo determinante. Lo *S. epidermidis*, gram positivo predominante nel microbiota sano, viene definito "buono" perché facilita la riparazione tissutale, attraverso il legame con i TLR2 dei cheratinociti. Inoltre induce la produzione di IL-17 e INF- γ da parte dei T linfociti. Lo SA, che non è un saprofito naturale, rappresenta invece il "cattivo", poiché causa infezione, peggioramento di stato di malattia e stimolazione verso la cronicizzazione, attraverso molteplici meccanismi: rottura dell'integrità epidermica, mediante l'attività della proteasi, down regolazione di marcatori di differenziazione terminale e produzione di fattori di virulenza come citolisina, aureolisina, proteina A e superantigeni (16-18).

Vari fattori sono in grado di favorire la colonizzazione da parte dello SA, tra i quali diminuzione della miscela lipidica di barriera e inadeguata produzione di catelicidina e β -defensine. Anche i germi commensali sono normalmente in grado di produrre differenti AMPs, peptidi PSM γ e PSM δ , capaci di limitare la sopravvivenza di batteri patogeni e di stimolare i TLR, potenziando il ruolo delle giunzioni strette nel limitare un'ulteriore penetrazione di germi e di allergeni. La maggior parte dei ceppi di *Stafilococco coagulase* negativi (CoNs) che colonizzano la pelle sana sono in grado di sopprimere o diminuire la sopravvivenza di SA, mentre la pelle eczematosa è carente di ceppi protettivi CoNs (19) ed una loro minor colonizzazione durante l'infanzia



Tabella 1

Il pH cutaneo è al centro della patogenesi della DA



(modificata da Nakatsuji T. Ann Allergy Asthma Immunol. 2019)

sembra associata allo sviluppo di DA in età successive (20).

Per tutti questi motivi, è evidente che sarebbe altamente auspicabile poter agire terapeuticamente in modo diretto e sulla disbiosi (21-22).

IMPORTANZA DEL pH

Recentissimi lavori suggeriscono come il pH elevato giochi un ruolo chiave nella patogenesi della malattia a causa del suo ruolo regolatorio negativo verso: la difesa antimicrobica, l'omeostasi di barriera, il processo infiammatorio e la mediazione del prurito (6) (Tabella 1).

L'acidificazione della pelle avviene attraverso 3 meccanismi: la rottura di fosfolipidi, per liberare acidi grassi liberi ad opera della fosfolipasi secretoria A2, il trasporto di protoni nel compartimento extracellulare, tramite l'azione della proteina sodium-hydrogen exchanger, e la generazione di aminoacidi liberi, attraverso il catabolismo di componenti strutturali dello SC. Questo ultimo meccanismo è intrinsecamente legato alla DA perché la fonte principale di aminoacidi nello SC è la filaggrina, spesso deficitaria, di particolare importanza nella formazione di una barriera cutanea funzionante. Anche il ruolo dell'NMF è

importante, come quello del sudore, a causa del suo contenuto di aminoacidi, acido lattico e urea, che integrano i livelli di NMF della cute.

TERAPIA

La dermatite è un disordine cronico multifenotipo, quindi è sempre necessario considerare un approccio terapeutico onnicomprensivo che tenga conto anche di tutti i possibili sintomi associati al fenotipo quali allergia alimentare, asma, orticaria e varie co-morbilità come anche dei numerosi fattori di ordine psicosociale (3-4, 13, 22-27). La



dermatite grave presenta infatti diverse caratteristiche che rendono indispensabile affiancare al trattamento medico-farmacologico, già di per sé stesso piuttosto frustrante, altre forme di intervento, organizzando spazi specifici di incontro accurati e gestiti da figure competenti dove ogni nucleo ed ogni paziente potrà trovare risposte e sollecitazioni corrispondenti alle domande e alle esigenze che li caratterizzano (25).

L'obiettivo terapeutico è volto ad ottenere nel più breve tempo possibile e a mantenere il più a lungo possibile: protezione e ripristino della barriera, soppressione dell'infiammazione, controllo della disbiosi e correzione del pH, attraverso interventi topici e sistemici (Tabella 2). I primi, se utilizzati in modo corretto, possono essere sufficienti nelle forme lievi e moderate, mentre i secondi sono necessari prevalentemente nelle forme moderato-severe.

Traslare tutte le conoscenze teoriche della patogenesi nella pratica terapeutica sarebbe di particolare importanza, in quanto, come ricordato, le forme medio-gravi possono determinare un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita.

CENNI DI TERAPIE TOPICHE

Skin care

Il cardine della terapia di base è rappresentato dallo "skin care" ossia da una attenta e quotidiana attenzione al ripristino e al mantenimento della barriera cutanea alterata attraverso l'utilizzo di specifici emollienti e detergenti (28). L'indicazione allo skin

care ha una Forza di raccomandazione A e Livello di evidenza I. L'architettura dello strato corneo è fondamentale nel livello globale di idratazione, per la regolazione del flusso di acqua e per la sua ritenzione. In particolare, per il suo corretto funzionamento, devono essere rispettati alcuni elementi chiave, sempre alterati, invece, nella DA:

- una buona omeostasi tra produzione/desquamazione dei corneociti, che rappresentano la barriera fisica dello SC e contribuiscono alla sua elasticità.
- corretti strati lipidici (ceramidi e lipidi neutri), che funzionano come

barriera umidificante e, pur impedendo l'ingresso di molte sostanze, sono i mezzi per far penetrare la maggior parte delle sostanze applicate per via topica.

- corretto fattore di idratazione naturale, ovvero aminoacidi derivati dalla filaggrina e altre molecole igroscopiche come urea, acido lattico, zuccheri e sali, che aiutano a mantenere il giusto grado di pH e di umidità all'interno dei corneociti.

Recentemente sono stati sviluppati prodotti con un rapporto ottimale ceramide-colesterolo-acidi grassi saturi



Tabella 2

Obiettivi terapeutici nella DA

Barriera Cutanea, Sistema Immunitario, Microbioma e pH sono interconnessi tra di loro e sempre difettosi (il difetto di un fattore influenza l'altro)

PIÙ FENOTIPI IMMUNOLOGICI e CLINICI

Non esiste una terapia risolutiva

Lo scopo del trattamento è quello di migliorare i sintomi e raggiungere un controllo a lungo termine della malattia, con un approccio multidisciplinare:

- 1. Proteggere la barriera cutanea
- 2. Arrestare l'infiammazione
- 3. Controllare la colonizzazione microbica
- 4. Correggere il pH cutaneo



Tabella 3

Emollienti di III generazione: possibile funzionamento

Ingredienti	Meccanismi
Ceramidi - Colesterolo Acidi Grassi saturi (3:1:1)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Correggono il difetto di permeabilità di barriera ➤ Aumentano l'idratazione dello strato corneo ➤ Bloccano la colonizzazione dei patogeni ➤ Aumentano la produzione di LL-37
Basso pH	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Previene l'attivazione di KLLs → riduce la cascata citochinica e aumenta la coesione dello strato corneo ➤ Previene la colonizzazione dei patogeni ➤ Promuove la normale crescita della flora batterica
Acidi grassi liberi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Contribuiscono al mantello acido ➤ Attivano i PPARs → rattività pro-barriera e antinfiammatoria

Modificato da Peter M. Elias, Exp Dermatol 2018)

3:1:1, che rappresentano una miscela nutritiva per eccellenza e vengono denominati emollienti di terza generazione, riparatori di barriera (5). Questi emollienti sono capaci di penetrare nella cute influenzandone struttura e funzione (Tabella 3).

La cosmesi dermatologica attuale ha messo a punto anche emollienti con azione specifica antinfiammatoria/antipruriginosa/antibatterica, mediante aggiunta di ulteriori ingredienti attivi, da utilizzare a seconda delle necessità momentanee del paziente, allo scopo sia di migliorarne la clinica sia di ri-

durre l'uso dei corticosteroidi. In teoria, può essere inoltre possibile "manipolare" il microbioma cutaneo alterato con un nuovo approccio terapeutico, applicando sulla cute, ad esempio, estratti da germi gram negativi non patogeni uccisi, pre-probiotici e simbiotici per modulare o bilanciare il sistema immune (21-22).

Nello Skin care non si può assolutamente prescindere da una corretta detersione. La detersione è un atto quotidiano che si compie per eliminare lo sporco sia di natura endogena (detriti tessutali e secrezioni sebacee)

sia esogena (contaminazione ambientale) costituito da sostanze che per lo più si depositano sul film idrolipidico, essenziale per il corretto mantenimento della fisiologica omeostasi cutanea. Questo spiega poiché la detersione con sola acqua non sia in grado di eliminare le sostanze lipofile ma anche perché una detersione non corretta, "aggressiva", può causare un danno a livello del film idrolipidico. In altre parole, i detergenti aggressivi possono asportare oltre ai trigliceridi del sebo di superficie anche ceramidi, acidi grassi e colesterolo, alterando il cemento dello SC e peggiorando le condizioni della barriera. Anche il tipo di acqua utilizzata per il risciacquo è importante, perché l'acqua dura ha un pH leggermente alcalino ed una forte capacità tampone, grazie alla presenza di ioni di carbonato concentrati e bicarbonato, quindi contrasta il sistema di buffering della pelle ed aumenta il pH (29). Non sorprende allora che lavaggi troppo frequenti ed utilizzo di detergenti aggressivi siano fattori esacerbanti la dermatite ampiamente riconosciuti.

Corticosteroidi Topici

I corticosteroidi topici (CST) rappresentano la terapia cardine di prima scelta (24,26,30). La loro efficacia è stata ampiamente dimostrata, anche sulla riduzione del prurito, in numerosi studi randomizzati e controllati. Una recente revisione sistematica della letteratura conclude che il loro uso, quando corretto, garantisce un buon profilo di sicurezza. La loro azione anti-infiammatoria è particolarmente



ampia e si realizza attraverso il legame con recettori specifici su svariate cellule dell'immunità adattiva con conseguente inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie.

Per ottenere la massima compliance e la massima efficacia sono di fondamentale importanza: scelta della molecola, veicolo e sede da trattare, fase della DA e durata del trattamento. In genere viene suggerito l'uso dei CST in mono-somministrazione serale e nelle forme acute è preferibile l'impiego di CST di media-alta potenza, per periodi brevi per poi passare a preparati meno potenti. Il CST andrebbe utilizzato precocemente, sino al controllo della fase di recrudescenza infiammatoria ed applicato sino ad essere completamente assorbito.

Nei soggetti con riacutizzazioni frequenti si suggerisce la terapia "proattiva", ossia l'utilizzo, nelle sedi di riacutizzazione, di CST una, due volte la settimana anche in assenza di lesioni, approccio che riduce il numero di ricadute. La dose media mensile di un CST di media-alta potenza che si può somministrare in tutta sicurezza è di 15 grammi in un neonato, 30 g in un bambino e 60-90 g in un adulto.

Ancora oggi la corticofobia rappresenta la maggior limitazione all'utilizzo di CST e rappresenta un problema davvero rilevante nel mondo terapeutico della DA, già così limitato. È importante quindi chiarire sempre ai pazienti le differenze tra i vari CST, spiegare come e quando applicare le molecole e tranquillizzare sul loro ottimo profilo di sicurezza (31).

Antibiotici topici

S. aureus e *S. piogenes* sono i batteri prevalentemente in causa. I superantigeni e le esotossine rilasciate dallo SA favoriscono la cronicizzazione delle lesioni e promuovono tachifilassi, quindi si consiglia di intervenire prontamente in caso di sovrainfezione batterica. Acido fusidico e mupirocina sono gli antibiotici topici più indicati nel trattamento, con 2-3 applicazioni die per 7-10 giorni. Più recentemente, in caso di recidive batteriche molto frequenti, vengono consigliate terapie con mupirocina per via intranasale (2 applicazioni die per 4-5 giorni) o bagni con ipoclorito di sodio al 6%, alla concentrazione finale di 0.005% (2).

Inibitori della calcineurina

Il Tacrolimus, derivato dal batterio *Streptomyces tsubaensis* ed il Pimecrolimus, derivato chimico dell'ascomicina, sono stati approvati rispettivamente nel 2000 e nel 2001 per il trattamento di seconda linea della DA nell'adulto e nel bambino sopra i due anni (32). Queste sostanze inibiscono l'attivazione dei linfociti T, eosinofili, mastociti e basofili, attraverso un meccanismo immunologico che garantisce un buon controllo della malattia e un basso rischio di effetti collaterali, specie quando utilizzati in aree più sensibili (es. palpebre e genitali) e per lunghi periodi. Infatti, rispetto ai CST, il loro alto peso molecolare (822 Da) ne permette solo una bassa penetrazione nella cute sana e sono in grado di preservare la formazione delle TJs.

Il Tacrolimus unguento è indicato

nelle forme moderate/severe, nella formulazione 0,03% nei pazienti di 2-15 anni e nella formulazione 0,1% per i pazienti \geq 16 anni, mentre il Pimecrolimus crema 1% è indicata per le forme lievi/moderate già dai 2 anni. Il trattamento prevede 2 applicazioni die per 2/3 settimane e quindi solo un'applicazione serale fino alla risoluzione delle lesioni. Gli inibitori della calcineurina sono applicati con successo in terapia proattiva, analogamente ai CST. I più comuni effetti collaterali, in ogni caso transitori, sono rappresentati da prurito e bruciore, sensazioni che possono diminuire applicando questi farmaci freddi oppure facendo precedere un'applicazione di CST. Si sottolinea come la loro potenziale carcinogenicità, segnalata dalla Food and Drug Administration nel 2006, sia stata ampiamente superata da molteplici studi di sorveglianza del farmaco.

BREVI CENNI SULLE TERAPIE SISTEMICHE

Antimicrobici sistemici

Difetto di barriera e disregolazione dell'immunità innata predispongono i pazienti a complicazioni infettive frequenti, prevalentemente batteriche ma anche fungine e micotiche (28, 29, 31, 36). Si sottolinea, però, come gli antibiotici sistemici dovrebbero essere utilizzati solo in presenza di chiari segni e sintomi di infezione e non in presenza di semplice colonizzazione. Betalattamici, flucloxacillina, amoxicillina ed acido clavulanico oppure cefalosporine



attive verso lo SA, quali cefuroxime e cefixime, rappresentano gli antibiotici di prima scelta.

Se è presente eczema erpetico dovuto a HSV è necessaria terapia con acyclovir (41). Le lesioni al collo e/o testa negli adolescenti, che non rispondono alla usuale terapia, devono far pensare alla Malassezia e necessitano perciò di una terapia orale con antifungino, quale ad esempio itraconazolo.

Corticosteroidi sistemici

Un recente documento sui CS sistemici ne sconsiglia l'uso, che è da riservare solo ai casi più gravi con scarso controllo della sintomatologia (42). I CS infatti, nonostante la loro indubbia attività anti-infiammatoria, non agiscono positivamente sulle alterazioni di barriera né tantomeno sui difetti di immunità innata e possono invece causare effetti collaterali. Inoltre, viene spesso segnalato un effetto rebound alla loro sospensione. Brevi cicli con corticosteroidi possono essere utilizzati in caso di gravi ed estese recrudescenze con intenso prurito, prima di iniziare terapie con agenti immunosoppressivi oppure in presenza di severe esacerbazioni di asma bronchiale (28, 29, 31, 36).

Immunosoppressori sistemici

Questi agenti, di pertinenza di Centri specializzati, sono una valida opzione terapeutica in presenza di dermatite severa, che non risponde alle terapie di prima e seconda linea. Vanno presi in considerazione soprattutto quando la malattia ha un forte impatto, non solo fisico ma anche psicologico (24,

26, 30). Prevalentemente la letteratura suggerisce l'uso di ciclosporina, ma anche di azatioprina e metotrexate.

La ciclosporina può essere utilizzata dall'età di due anni, consente una buona e rapida risoluzione dei sintomi ma presenta frequenti ricadute alla sua sospensione. Durante il trattamento è necessario monitorare sia pressione sia funzionalità renale. La terapia con metotrexate (metabolita antifolico in grado di bloccare la sintesi di DNA, RNA e purine) e con azatioprina (analogo della purina che inibisce la produzione di DNA) rappresenta un'alternativa efficace ma l'utilizzo in età pediatrica è limitato in quanto mancano studi controllati che ne definiscano dosaggio e durata ottimali.

Fototerapia

Trattamento di seconda scelta, con spettri di radiazione UV-A ed UV-B, di dimostrata efficacia sia nella fase acuta sia in quella cronica. Il meccanismo di azione non è completamente noto ma è probabile che la fototerapia agisca attraverso un effetto antimicrobico ed una induzione di citochine antiinfiammatorie ed immunosoppressive (24, 26, 30).

Farmaci biologici

Molto recentemente, l'attenzione terapeutica è stata rivolta all'utilizzo di farmaci biologici, capaci di agire in modo più selettivo su alcuni punti cruciali della patogenesi della DA. In considerazione della possibile refrattarietà alle terapie standard nelle forme moderate-gravi, c'è molto entusiasmo e speranza da parte di clinici e ricercatori sull'efficacia e sicu-

rezza di queste molecole, ma la maggior parte sono attualmente ancora in fase 2 o 3 di sperimentazione (4, 34).

Anti IL-4 (Dupilumab)

Nel marzo 2017 il Dupilumab ha ricevuto l'approvazione dall'FDA per l'utilizzo nel trattamento della DA in adulti con dermatite moderata-grave non adeguatamente controllata. La Gazzetta Ufficiale del 18 settembre 2018 ha autorizzato anche in Italia la commercializzazione ed il rimborso di questo biologico in pazienti adulti che non rispondono alla ciclosporina. Il Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 diretto contro il recettore alfa dell'interleuchina 4. Il legame al recettore dell'IL-4 inibisce il segnale dell'IL-4 e dell'IL-13, citochine di tipo Th2 che giocano un ruolo importante nell'infiammazione, nella disfunzione della barriera epidermica e nella suscettibilità alle infezioni nei pazienti con DA (35).

Piccole molecole

Il Crisaborole è un farmaco topico inibitore della fosfodiesterasi 4, già approvato dall'FDA nel dicembre 2016 nel trattamento delle dermatiti di lieve e moderata entità (non in quelle severe) sin dall'età di due anni. In Europa sono in corso gli studi di fase 3 anche nel bambino (4, 35).

Varie piccole molecole, topiche ed orali, in grado di agire come Inibitori delle JAK-Kinasi, sono attualmente in fase di studio 2 e 3, sia negli USA che in Europa e la loro efficacia sembra particolarmente promettente anche sul sintomo del prurito (4, 35).



Bibliografia

1. Gavrilova T. Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2018; 29(2):57-62
2. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, et al.-The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(1):12-18
3. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al.-Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1
4. Kusari A, Han AM, Schairer D, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis: New Developments. *Dermatol Clin*. 2019; 37(1):11-20
5. Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018; 27(8):847-851
6. Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 54:95-107
7. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al.-Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018; 22:3(4)
8. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11(1):4-15
9. Nakajima S, Nomura T, Common J, Kabashima K. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1):13-25
10. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al.-Common loss-of function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38(4):441-6
11. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-66
12. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, et al.-Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(3): 784-9
13. Paller AS, Kabashima K, Bieber T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(3):633-643
14. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, et al.-Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 2018; 73(12):2314-2327
15. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al.-The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):26-35
16. Baviera G, Maiello N, Galli E. Staphylococcus Aureus and atopic dermatitis: which came first, the chicken or the egg? *EMJ Dermatol*. 2015; 3[1]:92-97
17. Nowicka D, Grywalska E. The Role of Immune Defects and Colonization of Staphylococcus aureus in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2018; 2018:1956403
18. Leung DYM. The Microbiome and Allergic Diseases: A struggle between good and bad microbes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019, 122 (3):231-232
19. Nakatsuji T, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122(3):263-269
20. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al.-Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166-172
21. Glatz M, Jo JH, Kennedy EA, Polley EC, et al.-Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS One*. 2018; 28;13(2):e0192443
22. Ciaccio CE. Modulating the microbiome: The future of allergy therapeutics? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):233-235
23. Sibbald C, Drucker AM. Patient Burden of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017; 35(3):303-316
24. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al.. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(6):850-878
25. Barone M e Galli E. *RIAIP* 2014; 2:41-46.
26. Galli E, Neri I, Ricci G, Baldo E, et al.-Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis. *Ital J Pediatr*. 2016; 2:42:26
27. Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, et al.-Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2):336-341
28. Galli E, Maiello N, Neri I, Ricci G. Guida allo skin care nel bambino con Dermatite Atopica. Teoria e pratica quotidiana. Pacini Editore Medicina 2018
29. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J, et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1568-1574
30. Chiricozzi A, Belloni Fortina A, Galli E, et al.-Current therapeutic paradigm in pediatric atopic dermatitis: Practical guidance from a national expert panel. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019; 47(2):194-206



Bibliografia

31. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2017; 153(10):1036-1042
32. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, et al. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (7):CD00986
33. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol.* 2018; 178(3):768-775
34. Deleanu D, Nedelea I. Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med.* 2019; 17(2):1061-1067
35. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(5):467-474

Lofarma **IN THE WORLD**

Headquarters
ITALY

Affiliates

- GERMANY**
- PORTUGAL**
- SPAIN**
- GREECE**
- HUNGARY**
- ALBANIA**
- KOREA**
- RUSSIA**
- MEXICO**
- SWITZERLAND**



Allergia all'uovo nei bambini: diagnosi e terapia

Lucia Caminiti

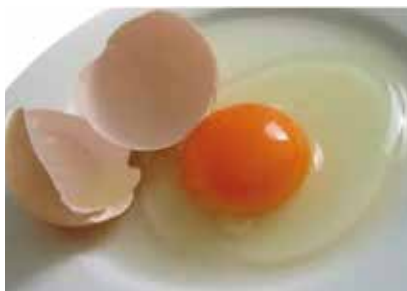
MD, PhD

Unità di Allergologia Pediatrica . Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi". Università di Messina, Messina, Italia

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 1: 14-20

INTRODUZIONE

L'allergia all'uovo rappresenta una delle allergie alimentari più comuni riscontrate in pediatria, con una prevalenza stimata tra l'1,8 % e il 2% nei neonati e nei bambini piccoli (1). L'allergia all'uovo è una allergia particolarmente debilitante, che ha un



impatto importante sulla qualità della vita (2). I pazienti e la famiglia devono evitare molti tipi di alimenti e vivere con la paura di reazioni accidentali. L'allergia all'uovo è anche un indicatore sullo sviluppo futuro di asma (3) e sulla sensibilizzazione verso gli aeroallergeni (4).

La persistenza dell'allergia all'uovo è direttamente correlata con i livelli basali di IgE specifiche, (5,6) con alcune coorti che riportano tassi di risoluzione a lungo termine minimi del 12% dai 6 anni di vita (7). Bambini con livelli di IgE specifici per l'uovo superiori a 50 kU /L (ImmunoCAP) hanno una probabilità molto bassa di risoluzione dell'allergia all'uovo prima dei 18 anni di età (7).

L'immunoterapia orale (OIT) per l'uovo fu segnalata per la prima volta nel 1908 sul Lancet dal Dr. Schofield, che ha desensibilizzato con successo un ragazzo di 13 anni con allergia all'uovo. Tuttavia, la letteratura sull'OIT, è stata molto limitata durante il resto del 20° secolo fino agli studi sull'OIT eseguiti da Patriarca et al. negli anni

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- OVA • ovalbumina • OVM • ovomucoide • SPT • skin prick test • TPO
- test di provocazione orale • DBPCFC • test di provocazione orale in doppio cieco controllato con placebo OIT • immunoterapia orale.

L'allergia all'uovo è una delle allergie alimentari più frequenti in neonati e bambini piccoli. La prevalenza dell'allergia all'uovo è stimata tra l'1,8 e il 2% nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Le reazioni sono principalmente mediate da IgE e parzialmente da non IgE o sono un mix di entrambi i tipi.

La diagnosi di allergia all'uovo si basa sull'anamnesi, sul dosaggio delle IgE specifiche, sullo skin prick test, sul test delle IgE antigene-specifiche in vitro e sul rilascio di istamina, e sul test di provocazione orale all'alimento. La gestione dell'allergia all'uovo è essenzialmente l'eliminazione sulla base della corretta identificazione dell'allergene in causa. L'immunoterapia orale (OIT) è un trattamento emergente per l'allergia all'uovo IgE-mediata. Nell'ultimo decennio, numerosi studi hanno valutato il potenziale dell'OIT per l'uovo nell'indurre la desensibilizzazione clinica.



Tabella 1

Principali allergeni dell'uovo di gallina

Allergene	Nome Comune	kDa	Attività legante le IgE			
			Termolabilità Enzimatica	Attività Allergennica	Attività Digestiva	
Gal d 1	Albumine	Ovomucoide	28	Stabile	stabile	+++
Gal d 2	Albumine	Ovalbumina	45	Instabile	instabile	++
Gal d 3	Albumine	Ovotransferrina/ Conalbumina	76.6	Instabile	instabile	+
Gal d 4	Albumine	Lisozima	14.3	Instabile	instabile	+
Gal d 5	Tuorlo	α -Livetina	65-70	Instabile	-	+

Adattato da (10)

'80, che hanno segnalato diversi casi di desensibilizzazione di successo a più cibi compreso l'uovo (8). Diversi studi sull'OIT per diversi alimenti sono stati pubblicati da allora, con tassi di successo di desensibilizzazione in generale superiore al 70% (9).

DEFINIZIONE

L'allergia all'uovo può essere definita come una reazione avversa di natura immunologica indotta dalle proteine dell'uovo [di solito ovalbumina (OVA) e/o ovomucoide]. Classicamente, il meccanismo è una reazione di ipersensibilità (immediata) di tipo I mediata da IgE specifiche del bianco d'uovo. Si verificano inoltre reazioni di ipersensibilità ritardata.

Componenti allergeniche del bianco d'uovo (Tabella 1)

L'uovo di gallina (*Gallus domesticus*) di medie dimensioni (60 gr) è costituito per circa il 30% (17 gr), da tuorlo per il 58% da albumine (33 gr), per circa il 12% dal guscio (7 gr) e contiene circa 6,6 grammi di proteine. L'albumine contiene più di 20 differenti proteine e glicoproteine. Ovomucoide (OVM) (Gal d 1, circa 11%), ovalbumina (OVA) (Gal d 2, circa 54%), conalbumina, nota anche come ovotransferrina (Gal d 3, circa il 12%) e il lisozima (Gal d 4, circa il 3%) sono stati identificati come gli allergeni principali (Tabella 1) (10). Studi sull'uomo basati sul dosaggio delle IgE sieriche hanno riportato il seguente ordine di allergenicità: OVM> OVA> ovotransferrina> lisozima. OVM è una molecola

altamente glicosilata contenente 186 residui amminoacidi. Questa proteina è composta da 3 domini tandem identificati come DI, DII e DIII, ed appartiene alla famiglia degli inibitori della secrezione della tripsina pancreatici di tipo kazaliano (11). OVM ha diverse caratteristiche uniche, come la termostabilità al calore e la resistenza alla degradazione indotta da proteinasi. In merito all'OVM, sono stati eseguiti alcuni studi sugli epitopi leganti le IgE, e i siti di legame segnalati sono simili l'un l'altro (12). OVA, o Gal d 2, che ha una struttura omologa alla superfamiglia della serpina (inibitore della serina proteasi) costituisce il 54% delle proteine totali dell'albumine. E' stata determinata la sua sequenza completa, che risulta essere di 385 amminoacidi. A differenza dell'OVM, l'OVA è termo-



labile e possibilmente meno allergizzante (12). Ciò significa che nell'OVA, gli epitopi leganti le IgE potrebbero essere distrutte dopo la cottura, suggerendo che i bambini che hanno IgE specifiche principalmente per OVA sono in grado di tollerare l'uovo cotto. L'ovotransferrina (anche chiamata conalbumina) è una glicoproteina non eme e legante il ferro presente nel bianco d'uovo (11). Sebbene sia considerata uno dei principali allergeni dell'albume, non è stata determinato il ruolo delle IgE specifiche per ovotransferrina nelle diagnosi di allergia all'uovo. Il lisozima è una glicosidasi comunemente usata come conservante alimentare in alcuni prodotti farmaceutici e alimenti (ad es gocce e formaggio) grazie alle sue proprietà antibatteriche (11). Soggetti allergici all'uovo sensibilizzati al lisozima possono quindi mostrare reazioni di ipersensibilità a tali prodotti.

COMPONENTI ALLERGICHE DEL TUORLO D'UOVO

Si pensa che l'Alfa-livetina (Gal d 5), o albumina del siero di pollo, sia l'allergene principale del tuorlo nella bird-egg syndrome (13). In questa sindrome, la sensibilizzazione primaria è indotta dall'inalazione di allergeni degli uccelli a trasmissione aerea con reattività crociata con l'albumina nel tuorlo d'uovo (Gal d 5). Questi pazienti manifestano sintomi respiratori, come la rinite e / o l'asma, in seguito ad esposizione ad uccelli e una reazione allergica immediata all'ingestione di uova. Il dosaggio delle IgE specifiche per Gal d 5 potrebbe quindi confermare la diagnosi di bird-egg syndrome. Diversi altri potenziali allergeni, come la vitellenina (apovitellenina I)

e l'apoproteina B (apovitellenina VI), sono stati identificati nel tuorlo d'uovo, anche se i loro ruoli nell'allergia all'uovo, rimangono poco chiari.

DIAGNOSI

La diagnosi di allergia alimentare IgE-mediata si basa sull'anamnesi ed esame obiettivo ed è confermata dalla presenza di IgE rivolte verso gli antigeni specifici dell'alimento in causa e, laddove necessario, dal test di provocazione orale (TPO).

L'anamnesi deve essere focalizzata a identificare l'eventuale alimento causale, la forma in cui è ingerito (cruda, semicotta, cotta), la quantità ingerita, il decorso e il tempo di reazione, la natura delle reazioni e la presenza di fattori secondari favorenti come l'esercizio fisico, l'infezione, l'ingestione di FANS (Tabella2).

Gli individui che sviluppano acutamente sintomi, quali orticaria, angioedema, eritema, prurito, vomito, dolore addominale, tosse persistente, voce rauca, respiro sibilante, stridore, difficoltà respiratoria, e congestione nasale da pochi minuti a 1-2 ore dopo l'ingestione di un alimento specifico dovrebbero essere valutati per una possibile allergia alimentare. Sintomi cardiovascolari come ipotensione, letargia estrema o sincope, sono meno comuni, ma anch'essi devono far sospettare un'allergia alimentare.

L'allergia all'uovo si manifesta più comunemente nell'infanzia, di solito dopo la prima ingestione (14-15). La sua diagnosi viene spesso valutata me-





dianete positività delle IgE specifiche, come ad esempio tramite skin prick test, le IgE specifiche sul sangue, e il test di rilascio dell'istamina (16). Una percentuale significativa di bambini con alti livelli di IgE specifiche per allergeni alimentari, specialmente quelli con dermatite atopica, potrebbe risultare falsamente positiva ai test a causa dell'atopia, anche in assenza di un'allergia alimentare manifesta (17).

La presenza di IgE specifiche per alimenti indica semplicemente una sensibilizzazione all'allergene; la loro presenza non conferma necessariamente la diagnosi clinica di allergia alimentare. Gli skin prick test (SPT) hanno una buona sensibilità ma una scarsa specificità (18). Di conseguenza, un risultato negativo del test esclude essenzialmente un'allergia all'uovo di tipo IgE-mediato, mentre un risultato positivo del test non predice reattività clinica. Questi test specifici delle IgE devono sempre essere correlati con una storia di sintomi dopo esposizione all'alimento, o verificati da un test di scatenamento orale.

Recentemente, i dosaggi delle IgE specifiche per allergene su sangue hanno dimostrato una correlazione tra le concentrazioni di IgE specifiche per le uova e la probabilità di reazioni provocate da un TPO ad alimento. I valori soglia delle IgE specifiche per le uova (valori di cut-off) per predire l'esito di un TPO, sono stati definiti in diversi studi, mostrando differenti valori predittivi. Gli studi di Sampson (19) hanno suggerito che il valore cut-off diagnostico delle IgE specifiche per il bianco d'uovo è 7 kUA / l, con il 95% dei bambini presentanti una



Tabella 2

Alimenti contenenti uovo, nelle varie forme: ben cotto, a cottura intermedia e crudo

	Temperatura Usuale di cottura	Temperatura Usuale di cottura
BEN COTTO		
Ciambellone o Torta (con uovo)	180°	35-45'
Torta margherita (con uovo)	150°	60-70'
Biscotti (con uovo)	180°	10-15'
Muffin (con uovo)	180°	15-30'
COTTURA INTERMEDIA		
Frittata	150-200°	5'
Omelette	150-180°	5'
Crème caramel	180°	20'
Crème brûlée	120°	35'
Meringhe	100-120°	5'
Ciambelle fritte	150-200°	5-10'
Pasta all'uovo	100°	5-10'
Uovo sodo	100°	7'
CRUDO		
Maionese		
Sorbetto		
Mousse con uovo		
Gelati con uovo		
Salsa tartara		
Fesa di tacchino		

Adattato da (5)

reazione clinica. Un valore simile, 7.4 kUA / l, è stato recentemente riportato da Ando et al. (20). Sebbene siano stati riportati differenti valori in altri studi, i valori cut-off predittivi sono sempre più bassi nei bambini piccoli e aumentano con l'età (21). L'intervallo di valori di

cut-off osservato potrebbe dipendere non solo dalle differenze di età, ma anche dai tipi di sintomi, da altre caratteristiche tecniche delle coorti, come ad esempio la prevalenza e/o le differenti procedure di TPO, o il tipo di cibo dato durante il challenge. Studi clinici futu-



ri basati su pazienti con fenotipi clinici ben caratterizzati e standardizzati protocolli di challenge, compresa la preparazione del cibo, dovrebbero dare risultati più comparabili e utili informazioni predittive [22].

La misurazione delle IgE specifiche per OVM è stata suggerita essere più affidabile nella diagnosi di una reazione all'uovo cotto. Una concentrazione di IgE specifiche a OVM superiore a 11 kUA / l indica un rischio elevato di reattività tanto all'uovo cotto quanto all'uovo crudo. Allo stesso tempo, una concentrazione inferiore a circa 1 kUA / l indica un minore rischio di reazione all'uovo cotto, anche se il paziente reagisce all'uovo crudo. Le IgE specifiche per OVM hanno migliore accuratezza diagnostica nel predire una reazione allergica all'uovo sodo, rispetto alle IgE specifiche per albume, anche nei neonati. (20).

In relazione alla bassa specificità dei test allergometrici, il test di provocazione orale in doppio cieco controllato con placebo (DBPCFC), è considerato il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare (23). Tuttavia, poiché il DBPCFC è considerato dispendioso in termini di tempo e risorse rimane confinato per lo più in ambiti di ricerca, mentre nella pratica clinica si utilizza il singolo cieco o il TPO in aperto che possono essere considerati diagnostici in molte circostanze, come ad esempio nei bambini piccoli o in presenza di sintomi oggettivi evidenti.

Dato che il TPO è un test potenzialmente pericoloso, deve essere eseguito sui bambini solo da pediatri allergologi con esperienza nella sua esecuzione e in am-



biente medico adeguatamente attrezzato. Il test può essere eseguito sia per porre la diagnosi di allergia all'uovo, in presenza di una sintomatologia suggestiva, che negli anni successivi per valutare l'eventuale insorgenza della tolleranza.

In considerazione di ciò, il test può essere eseguito all'esordio, per stabilire od escludere una diagnosi di allergia alimentare. È difficile stabilire dei criteri assoluti che indichino l'obbligo di eseguire un TPO. Il TPO deve essere considerato positivo alla prima insorgenza di sintomi obiettivi (ad esempio orticaria angioedema, rinite o congiuntivite, tosse e/o difficoltà respiratoria, vomito). In questi casi continuare il TPO espone ad una maggiore incidenza di reazioni anafilattiche.

In caso di sintomi soggettivi (ad esem-

pio, prurito orale o dolori addominali), il TPO può essere continuato ripetendo la stessa dose e/o aumentando il tempo tra una dose e quella successiva. Se i sintomi soggettivi si ripetono il test dovrebbe essere interrotto e considerato positivo. Se si sospetta un coinvolgimento emotivo nella genesi dei sintomi, è necessario ripetere il TPO in cieco o in DCCP.

Il TPO è inutile o controindicato nei casi in cui l'anamnesi sia chiaramente suggestiva di allergia all'uovo (storia clinica di recente reazione anafilattica) in presenza di sIgE specifiche o SPT positivi per l'uovo o viceversa la storia clinica e la valutazione allergologica rendano assolutamente improbabile la diagnosi di allergia, come ad es. quando un bambino, pur con storia clinica suggestiva,



abbia in seguito in più occasioni assunto quantità non piccole di uovo. Parimenti il TPO non va eseguito in quelle condizioni che possano confonderne l'interpretazione, ossia il paziente non versi in buona salute (rinite allergica riacutizzata, asma cronica non controllata, gastroenterite acuta, ...) oppure sia sotto l'azione di farmaci che potrebbero modificare e attenuare (e. g. antistaminico) o accentuare (e.g. FANS) la risposta clinica o interferire con il trattamento di una eventuale reazione anafilattica (e.g. beta bloccanti, ACE inibitori). La scelta della strategia con cui eseguire il TPO (uovo crudo o cotto, spesso in matrice di grano, dosi minime iniziali) va individualizzata, dipendendo dalla probabilità che si verifichino reazioni e che queste siano più o meno severe, sulla scorta dell'anamnesi, SPT e sIgE specifiche per ovomucoide e altri allergeni (15, 23).

TERAPIA

L'approccio tradizionale delle allergie alimentari, l'unico ad oggi accettato, consiste nella completa esclusione dalla dieta dell'allergene offendentente e nell'impiego di terapie di emergenza per il trattamento della reazione allergica (e.g. epinefrina, cortisonici, antistaminici e β 2-agonisti), a cui spesso si ricorre in modo insufficiente (24). L'esclusione rigorosa dell'allergene, pur mettendo in atto costante vigilanza e attive precauzioni, è difficile da realizzare dal momento che i più comuni allergeni alimentari sono ubiquitari nella dieta ed alcuni ingredienti non sono chiaramente esplicitati nelle etichette degli alimenti. L'ingestio-

ne accidentale può realizzarsi anche nel paziente più attento ed accompagnarsi a reazioni severe. Ne risulta un impatto significativamente negativo sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia, addirittura più severo che in molte altre malattie croniche dell'infanzia. Pertanto, anche alla luce della crescente prevalenza delle Allergie alimentari, soprattutto delle forme persistenti di Allergie Alimentari, urge imperiosa la necessità di sviluppare terapie sicure ed efficaci che consentano una remissione definitiva delle Allergie Alimentari persistenti. Il trattamento deve quindi comprendere l'educazione del paziente su tattiche specifiche per evitare gli allergeni alimentari. I bambini devono imparare a riconoscere gli allergeni nelle etichette degli ingredienti di alimenti confezionati e sapere che in alcune situazioni aumenta il rischio di esposizione accidentale (e.g. mangiare al ristorante o casa di un amico) (25).

Molti studi hanno evidenziato che l'immunoterapia orale (OIT) per alimenti costituisce un approccio terapeutico promettente per la cura delle Allergie alimentari IgE mediate persistenti, sebbene possa esser gravata da importanti reazioni avverse.

L'OIT consiste nella somministrazione graduale e progressiva di un alimento partendo da piccole dosi e cercando di arrivare a una quantità di cibo predefinita oppure alla dose massima tollerata dal paziente. La terapia ha l'obiettivo di indurre desensibilizzazione e poi, nel tempo, favorire la tolleranza verso l'alimento. Attraverso questo metodo è stato possibile desensibilizzare

molti pazienti verso molteplici alimenti (latte,uovo,arachidi).

Gli studi sull'immunoterapia orale (OIT) hanno fornito risultati incoraggianti, mostrando un aumento della tolleranza al cibo incriminato. Negli ultimi anni sono stati condotti e pubblicati studi più convincenti, che mostrano risultati promettenti sull'acquisizione della tolleranza clinica all'uovo attraverso l'OIT. Effetti collaterali da lievi a gravi associati all'OIT sono, in certa misura, inevitabili in qualsiasi protocollo che utilizzi antigeni alimentari (7, 26).

CONCLUSIONI

L'allergia all'uovo di gallina dopo l'allergia al latte è di gran lunga la più diffusa in età pediatrica. Una storia clinica compatibile è fondamentale e costituisce il presupposto necessario per un eventuale approfondimento diagnostico. Lo SPT, la ricerca di IgE specifiche determinate con tecniche radioimmunologiche (RAST) o immunoenzimatiche (e.g. ImmunoCAP), possono confermare il sospetto clinico, ma di per sé esprimono solo una sensibilizzazione, ossia la presenza di IgE allergene specifiche. Sebbene il TPO possa essere eseguito in aperto, in cieco e doppio cieco e quest'ultima modalità rappresenti il gold standard, nella pratica clinica il test in aperto in genere è sufficiente a porre la diagnosi, soprattutto quando il bambino è piccolo e/o se si verifica una reazione obiettiva immediata. Il TPO può essere impiegato sia per porre diagnosi di allergia all'uovo in presenza di sintomatologia suggestiva sia per valutare



l'eventuale acquisizione della tolleranza a distanza di almeno un anno dalla precedente reazione. Il trattamento si basa sulla dieta di eliminazione dei prodotti contenenti l'uovo, siano essi alimenti, prodotti di cosmesi o farmaci. Tuttavia,

occorre adattare la dieta al singolo paziente. Una dieta rigorosa, infatti, oltre che di difficile esecuzione e penalizzante sotto il profilo nutrizionale, non facilita l'acquisizione della tolleranza. L'OIT è un approccio terapeutico sperimentale

per i bambini con grave allergia alimentare IgE-mediata e consente di migliorare la qualità di vita nei bambini e di ridurre il rischio di anafilassi per ingestione occulta o accidentale di minime tracce di alimento.



Bibliografia

1. Rona RJ, Keil T, Summers C et al.-The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3):638-46
2. Bollinger ME, Dahlquist LM, Mudd K et al.-The impact of food allergy on the daily activities of children and their families. *Ann All Asthma Immunol* 2006; 96(3):415-21.
3. Gaffin JM, Sheehan WJ, Morrill J et al.-Tree nut allergy, egg allergy, and asthma in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50(2):133-9
4. Nickel R, Kulig M, Forster J et al.-Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(5):613-7.
5. Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3):1631-7.
6. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP et al.-The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (2):492-9.
7. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6):1413-7.
8. Patriarca C, Romano A, Venuti A et al.-Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1984; 12(4):275-81.
9. Begin P, Chinthrajah RS, Nadeau KC. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(8):2295-302.
10. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's egg allergy. *Chem Immunol Allergy Basel Karger* 2015; 101:124-130.
11. Mine Y, Yang M.- Recent advances in the understanding of egg allergens: basic, industrial, and clinical perspectives. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 4874-4900.
12. Caubet JC, Kondo Y, Urisu A et al.-Molecular diagnosis of egg allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 210-215.
13. Quirce S, Marañón F, Umpiérrez A et al.-Chicken serum albumin (Gal d 5) is a partially heat-labile inhalant and food allergen implicated in the bird-egg syndrome. *Allergy* 2001; 56: 754-762.
14. Longo G, Berti I, Burks AW et al.-IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013; 382:1656-64.
15. Caimmi D, Arasi S, Bianchi AM et al.-La diagnosi di allergia all'uovo. Norme pratiche di comportamento. *RIAIP* 1/2014; 8-31.
16. Sato S, Tachimoto H, Shukuya A et al. -Utility of the peripheral blood basophil histamine release test in the diagnosis of hen's egg, cow's milk, and wheat allergy in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(suppl 1):96-103.
17. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, et al.-Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:e8.
18. Sampson HA, Ho DG.-Relationship between food-specific IgE concentration and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 444-451.
19. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 891-896.
20. Ando H, Movérare R, Kondo Y et al.-Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 583-588.
21. Komata T, Soderstrom L, Borres MP, et al.-The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1272-1274.
22. Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 247-249.
23. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al.-Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23:755-61.
24. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl) S116-S125.
25. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, et al.-The psychosocial impact of food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy*. 2010; 65(8),933-945.
26. Urisu A, Tanaka K, Ogura K et al. -New approach for improving the safety of oral immunotherapy for food allergy. *Clin Exp Allergy Rev* 2012; 12: 25-28.



Dermatite da contatto da prodotti a base di erbe medicinali riconosciute dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

Paola Lucia Minciullo

UOC di Allergologia e Immunologia Clinica,
Dipartimento di Medicina Clinica
e Sperimentale,
Università degli studi di Messina.

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 1: 21-30

INTRODUZIONE

Secondo il Comitato sui prodotti a base di erbe medicinali dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA), viene considerato prodotto a base di erbe medicinali qualunque prodotto medicinale contenente come ingredienti attivi esclusivamente una o più sostanze derivate da piante, o una o più preparazioni a base di piante o una o più di tali sostanze in combinazione con una o più di tali preparazioni (1).

Una sostanza erboristica può derivare da una pianta intera, frammentata o tagliata o da una parte di pianta, di alga, fungo o lichene, in forma non processata, solitamente essiccata, talvolta fresca.

Le preparazioni a base di erbe vengono ottenute sottoponendo sostanze erboristiche a processi quali essiccazione, distillazione, purificazione, concentrazione o fermentazione. Esse includono sostanze erboristiche in polvere o finemente tagliate, tinture, estratti, oli essenziali, succhi ed essudati (2).

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- dermatite da contatto • erbe medicinali
- piante aromatiche • spezie • olio essenziale

Secondo il Comitato sui prodotti a base di erbe medicinali dell'Agenzia Europea per i medicinali (EMA), viene considerato prodotto a base di erbe medicinali qualunque prodotto medicinale contenente come ingredienti attivi esclusivamente una o più sostanze derivate da piante, o una o più preparazioni a base di piante o una o più di tali sostanze in combinazione con una o più di tali preparazioni. Al fine di valutare la sicurezza di prodotti a base di erbe medicinali, l'EMA ha raccolto i dati sulle reazioni cutanee associate all'uso di tali prodotti. Fino ad oggi sono 32 le piante usate in Europa in prodotti medicinali che hanno causato reazioni avverse di tipo cutaneo, per le quali esiste una monografia redatta dal Comitato dell'EMA.

In questa review verranno trattate alcune delle piante più conosciute appartenenti a due grandi gruppi, quello delle piante aromatiche, quali menta, rosmarino, salvia e timo e quello delle spezie, quali: cannella, curcuma, anice e chiodi di garofano. Da quanto si evince, le piante aromatiche e le spezie, utilizzate anche come piante medicinali possono essere causa di sensibilizzazione allergica. Sebbene tali reazioni siano infrequenti, vanno, tuttavia, sospettate in quei pazienti con sintomi e segni a livello cutaneo e/o della mucosa orale in concomitanza con l'utilizzo di prodotti cosmetici e per l'igiene personale. Devono, inoltre, essere prese in considerazione le abitudini alimentari del paziente e l'attività lavorativa, dal momento che tali reazioni possono presentarsi in seguito ad uso continuo di prodotti alimentari aromatizzati o a contatto in ambito professionale.



Al fine di valutare la sicurezza di prodotti a base di erbe medicinali, l'EMA ha raccolto dati sulle reazioni cutanee associate all'uso di tali prodotti. Svariate sono le piante contenenti composti in grado di provocare una dermatite da contatto quando usate a scopi terapeutici (2).

In questo lavoro presentiamo i dati sui prodotti medicinali a base di erbe per i quali l'EMA ha completato la valutazione. Tuttavia, il processo di valutazione è ancora in corso. Sul sito web dell'EMA (2) sono presenti le monografie preparate dal Comitato sui prodotti medicinali a base di erbe, che descrivono le indicazioni terapeutiche, la posologia, le controindicazioni, speciali avvertimenti e precauzioni, le interazioni, gli effetti indesiderati e da sovradosaggio. Vengono, inoltre, fornite informazioni sulle proprietà farmacologiche. Le reazioni avverse cutanee sono solitamente elencate ma non approfondite, tra gli effetti indesiderati.

Nelle monografie, inoltre, i prodotti vengono suddivisi a seconda se si riferiscono a un "uso ben stabilito" (well-established use) o ad un "uso tradizionale" (traditional use), secondo la direttiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo (1,2). Nel primo caso si parla di prodotti per i quali esiste dimostrazione scientifica di efficacia clinica e di un livello accettabile di sicurezza per le indicazioni proposte; nel secondo caso si tratta, invece, di prodotti in commercio da almeno 30 anni di cui almeno 15 anni in uno o più Paesi dell'Unione Europea (UE).

Fino ad oggi sono 32 le piante usate

in Europa per prodotti medicinali che hanno causato reazioni avverse di tipo cutaneo per le quali esiste una monografia redatta dal Comitato dell'EMA.

In questa review verranno trattate alcune delle piante più conosciute appartenenti a due grandi gruppi, quello delle piante aromatiche, quali menta, rosmarino, salvia e timo e quello delle spezie, quali: cannella, curcuma, anice e chiodi di garofano.

Le piante vengono menzionate utilizzando il nome botanico e la famiglia di appartenenza.

PIANTE AROMATICHE

1. Mentha x piperita L.

Famiglia Labiatae

La menta piperita è un'erba popolare diffusa in tutto il mondo. Viene utilizzata sotto svariate forme (olio, foglie, estratto

di foglie) nei cosmetici, nei prodotti per l'igiene personale e nei prodotti alimentari e farmaceutici per l'azione aromatizzante e le proprietà terapeutiche.

La monografia della Commissione dell'UE riconosce l'uso tradizionale dell'olio per via cutanea, transdermica, inalatoria e oromucosale per il trattamento del dolore muscolare localizzato, prurito localizzato, tosse e per i sintomi della sindrome da raffreddamento. Viene, inoltre, riconosciuto come ben stabilito l'uso orale per il trattamento di spasmi gastrointestinali, flatulenza e dolore addominale e l'uso cutaneo per la cefalea muscolo-tensiva.

Considerato il largo uso di olio di menta e di mentolo, il suo maggiore costituente l'incidenza delle dermatiti allergiche da contatto da essi causate è relativamente bassa. Vengono più comunemente riportate reazioni al cavo orale dopo uso di dentifricio o altri prodotti per



Mentha Piperita



l'igiene orale. L'olio di menta piperita è difatti considerato uno dei principali allergeni contenuti nei dentifrici insieme all'olio di cannella. Le manifestazioni allergiche si presentano come stomatiti, glossiti, gengiviti e dermatiti periorali, ulcere orali ricorrenti, reazioni lichenoidi, cheiliti, granulomatosi oro facciale (3,4).

L'utilizzo di prodotti alimentari contenenti olio di menta piperita rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di sensibilizzazione. Difatti il consumo eccessivo di dolci aromatizzati alla menta è stato riportato come causa di stomatiti e glossiti e l'utilizzo continuo di tè alla menta ha causato eritema cronico e prurito vulvare con alterazioni della pigmentazione, comprovati dalla sensibilizzazione al patch test per olio di menta piperita e alla scomparsa delle manifestazioni dopo l'allontanamento della bevanda. La riesposizione al tè alla menta ha causato severo prurito (5).

Sono stati riportati anche casi di cheilite, dermatite periorale e orticaria associati al fumo di sigarette al mentolo. Reazioni a livello cutaneo vengono solitamente riportate dopo uso di cosmetici (6), prodotti farmaceutici o aromaterapia.

2. *Rosmarinus officinalis L.*,

Famiglia Labiate

Il rosmarino, un arbusto originario delle regioni mediterranee, oggi è ampiamente diffuso in varie aree del mondo come pianta ornamentale e viene utilizzata per uso alimentare, cosmetico e farmaceutico. L'olio essenziale di rosmarino viene tradizionalmente utilizzato in balneoterapia e aromaterapia così come



Rosmarino

per uso topico come antisettico, per il trattamento delle piaghe, di infezioni parassitarie o per promuovere la crescita dei capelli. Nell'industria cosmetica gli estratti di rosmarino vengono utilizzati per le proprietà antiossidanti e antimicrobiche.

La monografia dell'UE riconosce l'uso tradizionale delle foglie e dell'olio di rosmarino per via orale come trattamento della dispepsia, degli spasmi del tratto gastrointestinale e per via topica per alleviare il dolore muscolare e articolare e per i disturbi circolatori periferici.

Il rischio di sviluppare una dermatite da contatto può dipendere dal tipo di estratto, olio essenziale distillato o estratto di foglie, stelo o fiori. Inoltre, poiché i componenti dei vari estratti possono trovarsi anche in altre piante, possono presentarsi dei fenomeni di cross reattività con estratti di altre pian-

te. Tuttavia, sulla base delle pubblicazioni esistenti, l'incidenza delle dermatiti da contatto attribuite al rosmarino è piuttosto bassa. Già parecchi anni or sono l'olio di rosmarino veniva menzionato come irritante nei cosmetici in una lista di oli essenziali utilizzati nei profumi. In un caso riportato nel 2005 una donna giapponese ha presentato dermatite da contatto dopo uso di gel detergente contenente estratto di foglie di rosmarino; il patch test è risultato positivo per estratto di foglie di rosmarino alla diluizione in acqua di 0,1% (7). In un altro caso riportato, una donna con storia di rasma allergico, ha sviluppato edema e lesioni eczematose alle mani, palpebre e volto poche ore dopo aver effettuato una passeggiata durante la quale la donna ha toccato diverse piante aromatiche. Il patch test ha mostrato positività per estratto di rosmarino. Il



fotopatch test con foglie di rosmarino ha mostrato una positività ancora più intensa. Altre piante aromatiche, quali origano e salvia non hanno mostrato positività (8).

Un peggioramento di una reazione al rosmarino da fotosposizione è stato, inoltre, osservato in una donna con svariati episodi di dermatite pruriginosa alle mani, avambracci e volto dopo aver raccolto del rosmarino in giornate soleggiate. Sia il patch test che il fotopatch test sono risultati positivi per rosmarino e timo (9).

In ambito professionale è stato riportato il caso di un uomo impiegato in una industria di salsicce, addetto all'aggiunta di specie e additivi ai prodotti alimentari. L'uomo ha sviluppato una dermatite da contatto localizzata a mani, avambracci e volto dopo l'introduzione di un nuovo estratto di erbe, chiamato RosmanoxTM, costituito da foglie di rosmarino. Il patch test è risultato positivo per estratto di rosmarino 5% e 10% in vasellina e per carnosol 1% in etanolo, un componente presente nel rosmarino. Il patch test in altri 226 soggetti controllo non ha prodotto risultati positivi (10).

Un altro caso di sensibilizzazione è stato riportato in un uomo che era solito consumare cibi aromatizzati con rosmarino. Il paziente presentava da un anno cheilite che regrediva in pochi giorni quando il paziente evitava l'utilizzo del rosmarino. Il patch test con foglie di rosmarino ha confermato la sensibilizzazione per tale pianta (11).

Sono stati, inoltre, riportati casi di reazioni cutanee da preparazioni a base

di rosmarino preparate in casa a scopo terapeutico: un uomo ha sviluppato una dermatite vescicolare acuta dopo applicazione sulle ginocchia di una preparazione a base di foglie di rosmarino. Il patch test con foglie fresche ha mostrato positività per rosmarino; altre piante aromatiche sono risultate negative (12). In un altro caso, un uomo ha presentato per un periodo di circa 2 anni svariati episodi di eritema pruriginoso ed importante edema al volto, torace e braccia con conseguente esfoliazione della cute dopo applicazione al torace di una preparazione fatta in casa a base di rosmarino e alcol. Il patch test è risultato positivo per foglie e fiori di rosmarino, salvia ed in forma più leggera per lavanda e timo. La presenza di manifestazioni al volto ha suggerito la presenza di una dermatite aerotrasmissa dalla preparazione alcolica (13).

3. *Salvia officinalis* L., Famiglia Labiate

La salvia, pianta originaria dell'area mediterranea, viene coltivata in diversi Paesi europei, in particolare del sud-est Europa. Come altre piante della famiglia delle Labiate, la salvia oltre che essere nota come erba aromatica usata in cucina, viene utilizzata nella medicina tradizionale, sotto forma di olio essenziale per il trattamento di faringiti, stomatiti, gengiviti, glossiti, dispepsia, iperidrosi e galattorrea. Diversi sono i componenti dell'olio essenziale, alcuni in comune con altre piante aromatiche della stessa famiglia, tuttavia la composizione dell'olio essenziale può variare in base a vari fattori tra cui l'area geografica di provenienza della pianta e il tempo di semina. La monografia della Commissione dell'UE sulle foglie di salvia riconosce l'uso tradizionale di preparazioni



Salvia



a base di questa erba, somministrate per via orale o oromucosale, per il trattamento di sintomi dispeptici, iperidratazione e stati infiammatori a livello di cavo orale e gola. E' stato anche riconosciuto l'uso tradizionale di un infuso applicato sulla cute per il trattamento di stati infiammatori cutanei di grado lieve. Non è stata preparata alcuna monografia per l'olio di salvia poiché tale olio sembra essere potenzialmente tossico per uso orale. Nonostante il largo utilizzo di foglie di salvia e sue preparazioni, le reazioni allergiche riportate sono estremamente rare ed in tutti i casi non si è certi che fosse responsabile la vera salvia (*salvia officinalis*) o altre varietà. Un uomo sensibilizzato al rosmarino, ha reagito al patch test anche alle foglie di salvia, tuttavia il paziente negava precedenti contatti con tale pianta (12). Nel 2011 è stata riportata una reazione caratterizzata da eritema e edema alle labbra, seguiti da una sensazione urente, dopo aver utilizzato un balsamo per le labbra. La paziente, di 83 anni, ha reagito al patch test sia al prodotto utilizzato che ad un estratto di salvia officinalis, forniti dall'azienda produttrice. Il patch test in altri 20 soggetti sani non ha mostrato positività (14).

4. *Thymus vulgaris* L., Famiglia Labiate

Il timo è una pianta aromatica perenne originaria del sud Europa, largamente coltivata in tutta Europa, Stati Uniti e altre parti del mondo. Da esso, attraverso la distillazione delle parti aeree fiorite, si ottiene un olio volatile.

La monografia dell'EMA sul timo come



Timo

erba riconosce l'uso tradizionale di una serie di preparazioni per il solo trattamento per via orale di tosse produttiva associata a sindrome da raffreddamento. Non è stato riconosciuto l'utilizzo per via cutanea. Anche per l'olio di timo è stato riconosciuto l'utilizzo tradizionale per via orale come espettorante e per il trattamento della tosse. Per tali sintomi l'olio di timo è stato autorizzato per l'uso come additivo da bagno o per applicazione cutanea fino a tre volte al giorno al torace e al dorso.

Sono state riportate sia reazioni da ipersensibilità che dermatiti irritative dopo utilizzo di olio di timo e/o timolo, il suo componente principale. Il timolo contenuto nel collutorio Listerine®, utilizzato per trattamento domestico di paronichia, è stato causa di dermatite allergica da contatto (15). Dal 2000 sono

stati riportati presso il Centro di monitoraggio di Uppsala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, 27 casi di angioedema, orticaria, cheratosi lichenoidale, manifestazioni bollose, dermatiti allergiche, prurito e alopecia associate al timo (16).

Alcuni pazienti sensibilizzati ad estratti di timo hanno presentato reazione anche ad estratti di rosmarino, come sopra riportato (9,13).

In ambito professionale è stata riportata una dermatite da contatto aerotrasmissa causata da polvere di timo in agricoltori durante la raccolta di timo essiccato. Su 46 agricoltori, 4 hanno presentato sintomi cutanei 5-30 minuti dopo l'esposizione a polvere di timo. L'etiologia di tali sintomi rimane sconosciuta, è stato anche ipotizzato un meccanismo di tipo irritativo (da micotossine) (17).



SPEZIE

1. *Cinnamomum verum* J. Presl.; Famiglia Lauraceae

Dalla corteccia di quest'albero, originario dello Sri Lanka e dell'India sud-occidentale, si ricava una spezia largamente conosciuta ed utilizzata, la cannella. Sia la corteccia che l'olio essenziale di questa pianta vengono da tempo tradizionalmente utilizzati a scopo medico; di recente ci si è focalizzati sul potenziale uso di questa spezia per il trattamento del diabete di tipo II, anche se non vi sono ancora chiare dimostrazioni sulla sua reale efficacia clinica.

Nella monografia dell'EMA sulla cannella e sull'olio di corteccia di cannella ne viene riconosciuto l'uso tradizionale solo per via orale per il trattamento di disturbi gastrointestinali. L'olio di corteccia ha come componente principale l'aldeide cinnamica, in piccole quantità

è presente l'eugenolo; l'olio ottenuto dalle foglie, invece, è molto ricco di eugenolo con piccole quantità di aldeide cinnamica.

Nonostante l'uso dermatologico non sia ufficialmente riconosciuto, l'esposizione all'olio di cannella, all'aldeide cinnamica, all'eugenolo e ad altri costituenti aromatici contenuti nell'olio è impossibile da evitare visto il loro largo uso nei prodotti cosmetici e nell'industria dolciaria. E' inoltre facile trovare pazienti positivi al patch test per profumi mix che abbiano reagito anche ad aldeide cinnamica, eugenolo, Balsamo del Perù, olio di chiodi di garofano e propoli per le similarità strutturali. Alcuni studi hanno riportato una sensibilizzazione a composti della cannella per uso professionale in panificatori e addetti alla manipolazione del cibo, questi pazienti hanno presentato positività al patch test per vari componenti della cannella, per

profumi mix e balsamo del Perù (18). E' stato riportato un caso di dermatite eczematosa bollosa agli arti comparsa in una donna di 74 anni dopo un fango terapeutico in un centro benessere. La donna è risultata positiva al patch test per profumi mix, essenza di cannella, eugenolo, alcol cinnamico. Nonostante l'allontanamento di tutti i prodotti contenenti cannella e derivati, la paziente ha continuato a presentare sintomi al cavo orale che sono regrediti solo dopo l'esclusione dalla dieta di prodotti dolciari e bevande a base di cola (19). In un altro caso, una donna di 18 anni ha presentato due lesioni simmetriche eritemato-edematose ai glutei, vulvite eritematosa e leucorrea dopo utilizzo di ovuli vaginali per il trattamento di un prurito vulvare persistente. Gli ovuli contenevano olio di cannella e olio di melaleuca. Il patch test ha mostrato sensibilizzazione verso profumi mix, olio di cannella, alcol cinnamico, balsamo del Perù (20).

Le reazioni allergiche alla cannella più frequentemente riportate sono conseguenti l'esposizione oromucosale all'olio di cannella. Sono stati segnalati casi di stomatite allergica da contatto in soggetti che abitualmente consumavano chewinggum e/o caramelle aromatizzate alla cannella (21). La positività al patch test per derivati dell'olio di cannella, e la remissione delle manifestazioni dopo l'allontanamento dalla dieta dei prodotti sospettati, ha portato in tutti i casi a scomparsa delle manifestazioni. Infine, sono stati segnalati casi di sensibilizzazione alla cannella contenuta nel dentifricio.



Cinnamono (Cannella)



Curcuma

di cross-reattività per la somiglianza con la struttura chimica della curcumina (22). Sono stati segnalati altri due casi di dermatite da contatto da curcumina in seguito all'uso di un disinfettante a base di clorexidina nel quale la curcumina era stata usata come colorante (23). La dermatite aerotrasmessa è stata diagnosticata in un uomo, impiegato in un negozio di spezie, che ha presentato dermatite alle mani, avambracci e dorso dei piedi (24). I due casi di orticaria da contatto sono stati riportati sempre in ambito professionale, uno dei due casi aveva un'etiologia non-immunologica (25). E' stata, inoltre, riportata una sensibilizzazione alla curcumina dopo uso di una pomata a base di erbe medicinali cinesi, Chuu-ou-kou di cui la curcumina era un ingrediente; il patch test ha mostrato una reazione anche per alcol cinnamico e zenzero in polvere (26). Dai curcuminoidi si può ottenere una sostanza semisintetica incolore contenente un

**2. *Curcuma longa* L;
Famiglia Zingiberaceae**

Il rizoma di questa pianta, la curcuma, viene da secoli utilizzato come erba medicinale, come spezia, nei prodotti cosmetici e come colorante. La monografia dell'EMA riconosce solo l'uso tradizionale di varie preparazioni a base di curcuma in forma solida o liquida somministrata per via orale per il trattamento di sintomi digestivi quale sensazione di pienezza postprandiale, flatulenza e digestione lenta. Non è stato riconosciuto l'uso dermatologico, tuttavia la curcuma è stata registrata anche come prodotto applicato sulla cute per il trattamento di acne, piaghe, ulcere, lesioni bollose, eczema, punture di insetti, infezioni parassitarie e patologie cutanee quali herpes zoster e pemfigo. I curcuminoidi contenuti nel rizoma, che conferiscono il colore giallo alla curcuma, comprendono una mistura rappresentata per il 90% dalla curcumina (nota anche come diferuloilmetano o E100). Sono stati segnalati casi di dermatite

da contatto, dermatite aerotrasmessa e orticaria da contatto con curcuma. Nel primo caso, una donna impiegata in un'industria di pasta, ha sviluppato sensibilizzazione alla curcumina aggiunta come colorante alimentare. La paziente ha presentato sensibilizzazione anche a zenzero in polvere, alcol cinnamico e isoeugenolo, interpretate come reazioni



Pimpinella (Anice)



mix di tetraidrocurcuminoïdi, utilizzata come agente antiossidante nei cosmetici. Sono stati riportati due casi di dermatite da contatto da tale sostanza contenuta in una crema solare (27).

3. *Pimpinella anisum* L;

Famiglia Umbrellifere (o Apiaceae)

Il nome comune di tale pianta è anice. La parte della pianta utilizzata in medicina è il frutto. La monografia dell'EMA riconosce l'uso tradizionale dell'anice e del suo olio essenziale per il trattamento di sintomi gastrointestinali, dispeptici e come espettorante per la tosse associata a sindrome da raffreddamento. Sebbene non sia stato riconosciuto l'uso dermatologico, sono state segnalate reazioni cutanee associate all'anelolo, principale sostanza presente nell'olio essenziale, contenuta anche in altri olii come quello di finocchio. Il primo caso di sensibilizzazione ad anice e olio di anice risale al

1938 ed era caratterizzato da stomatite ed eruzioni cutanee alle dita e al palmo della mano sinistra. Le due sostanze erano presenti in una pasta utilizzata per la pulizia della protesi dentaria; la paziente era solita tenere la protesi nella mano sinistra durante la fase di pulizia (28). Nel corso degli anni sono stati riportati altri casi di stomatite da olio di anice e/o anetolo (4). In ambito professionale è stata riportata la sensibilizzazione a olio di anice e anetolo in due donne impiegate in un'industria dolciaria. Le pazienti presentavano dermatite alle mani e agli avambracci e una di esse anche al cuoio capelluto e al volto; entrambe le pazienti presentavano rinite e blefarite ogni volta che entravano nella fabbrica (29). Infine, due donne hanno presentato eczema alle gambe dopo utilizzo di prodotti per il trattamento delle ulcere da decubito contenente estratto di anice; il patch test ha mostrato positività per trans-anetolo (30).

4. *Syzygium aromaticum*

Merr. & L.M.Perry;

Famiglia Mirtaceae

Questo albero sempreverde, noto anche come *Eugenia caryophyllus*, originario delle isole Molucche dell'Indonesia, oggi viene coltivato a scopi commerciali in svariate regioni del mondo, quali, il Madagascar, l'Africa orientale, l'Asia e il Sud-America. I boccioli dei suoi fiori, essiccati al sole vengono chiamati chiodi di garofano e sono largamente utilizzati come spezie. Sebbene esistano oli derivati sia dai boccioli, che dallo stelo che dalle foglie, utilizzati nell'industria cosmetica, esiste una monografia dell'EMA solo per l'olio dei boccioli. Di esso viene riconosciuto l'uso tradizionale per il trattamento di lievi stati infiammatori del cavo orale o della gola sotto forma di collutorio e per il sollievo temporaneo di odontalgia in forma indiluita o in soluzione o gel. Non è stato riconosciuto l'utilizzo a livello cutaneo, tuttavia la monografia dell'EMA avverte sulla possibile ipersensibilità all'olio di chiodi di garofano per cross-reattività con il Balsamo del Perù.

Oltre tali usi, l'olio in principio e successivamente l'eugenolo, il suo principale costituente, è largamente utilizzato in ambiente odontoiatrico insieme ad altre sostanze come l'ossido di zinco e la colofonia per le otturazioni temporanee. L'olio di chiodi di garofano, sia diluito che non, è stato riportato come causa di reazioni sia a livello del cavo orale che in sede periorale dopo applicazione sui denti per il trattamento di odontalgia o come ingrediente di dentifrici o medicinali. L'eugenolo utilizzato in vari prodotti a livello del cavo orale, quali collutori o

Syzygium aromaticum (chiodi di garofano)





sostanze odontoiatriche ha causato infiammazione cronica del cavo orale (31) e lichen planus orale. Il rischio di sviluppare una sensibilizzazione all'eugenolo dopo trattamenti odontoiatrici è di circa il 10%. Sono stati, inoltre, riportati casi di ipersensibilità di tipo I e orticaria cronica dopo esposizione all'eugenolo.

Anche in ambito professionale l'eugenolo sembra avere un ruolo rilevante, causando dermatiti allergiche da contatto soprattutto a livello delle dita e della regione palmare (32). Gli operatori sanitari (medici, odontoiatri, veterinari e infermieri) e i metalmeccanici sono le categorie di lavoratori con più alta prevalenza di allergia all'eugenolo rispetto ad altre categorie.

I chiodi di garofano come spezia posso causare una dermatite da contatto solitamente localizzata alle mani in soggetti che maneggiano il cibo, cuochi, addetti alla preparazione di cibi.

Anche l'esposizione orale a olio di chiodi

di garofano o eugenolo contenuto nei cibi è potenzialmente capace di indurre una sensibilizzazione da contatto o sistemica (33).

Eugenolo e isoeugenolo sono stati da tempo riconosciuti come sensibilizzanti nei profumi e pertanto inclusi nei profumi mix I usati per il patch test. Pertanto, nel sospetto di una dermatite da contatto da cosmetici, viene utilizzato l'eugenolo, piuttosto che l'olio di chiodi di garofano. Tuttavia, il test con profumi mix I non rivela tutti i casi di ipersensibilità all'eugenolo. La prevalenza della sensibilizzazione all'eugenolo nella popolazione generale, stimata in 5 Paesi europei è pari allo 0,2% (34). Questa bassa percentuale può essere dovuta al fatto che alle concentrazioni presenti nei prodotti cosmetici, l'eugenolo ha un basso potenziale di scatenare una sensibilizzazione preesistente od indurre ipersensibilità. Tuttavia, la prevalenza di positività al patch test per eugenolo nei

pazienti con sospetta reazione da cosmetici, testati con profumi mix I è pari a 1-2% (35).

CONCLUSIONI

Da quanto si evince, le piante aromatiche e le spezie, utilizzate anche come piante medicinali possono essere causa di sensibilizzazione allergica. Sebbene tali reazioni non siano frequenti, considerando il largo utilizzo di queste piante, vanno, tuttavia, sospettate in quei pazienti con sintomi e segni a livello cutaneo e/o della mucosa orale in concomitanza con l'utilizzo di prodotti cosmetici e per l'igiene personale. Devono, inoltre, essere prese in considerazione le abitudini alimentari del paziente e l'attività lavorativa, dal momento che tali reazioni possono presentarsi in seguito ad uso continuo di prodotti alimentari aromatizzati o a contatto in ambito professionale.



Bibliografia

1. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on Community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Commun* 2004;L136 Available in <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?>
2. European Medicines Agency Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Herbal medicines for human use. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/herbal_search.jsp
3. Lewis FM, Shah M, Gawkrödger DJ. Contact sensitivity to food additives can cause oral and perioral symptoms. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 429-430.
4. Francalanci S, Sertoli A, Giorgini S et al.-Multicentre study of allergic contact cheilitis from toothpastes. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 216-222.
5. Vermaat H, van Meurs T, Rustemeyer T et al.-Vulval allergic contact dermatitis due to peppermint oil in herbal tea. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 364-365.
6. Thomson K F, Wilkinson S M. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 84-88.
7. Inui S, Katayama I. Allergic contact dermatitis induced by rosemary leaf extract in a cleansing gel. *J Dermatol* 2005; 32: 667-669.
8. Serra E, Vila A, Peramiqnel L et al.-Allergic contact dermatitis due to rosemary. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 179-180.
9. Armisen M, Rodriguez V, Vidal C. Photoaggravated allergic contact dermatitis due to *Rosmarinus officinalis* cross-reactive with *Thymus vulgaris*. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 52-53.



Bibliografia

10. Hjørther A B, Christophersen C, Hausen B et al.- Occupational allergic contact dermatitis from carnosol, a naturally-occurring compound present in rosemary. *Contact Dermatitis* 1997;37: 99-100.
11. Guin J D. Rosemary cheilitis: one to remember. *Contact Dermatitis* 2001: 45:63.
12. Fernandez L, Duque S, Sanchez I et al.-Allergic contact dermatitis from rosemary (*Rosmarinus officinalis*L.). *Contact Dermatitis* 1997: 37: 248-249.
13. Gonzalez-Mahave I, Lobesa T, Del Pozo M D et al.-Rosemary contact dermatitis and cross-reactivity with other labiates plants. *Contact Dermatitis* 2006: 54:210-212.
14. Mayer E, Gescheidt-Shoshany H, Weltfriend S. Allergic contact dermatitis caused by *Salvia officinalis* extract. *Contact Dermatitis*2011: 64: 237-238.
15. Fisher A A. Allergic contact dermatitis due to thymol in ListerineR for treatment of paronychia. *Cutis* 1989: 43:531-532.
16. VigiAccess™. Available at: <http://www.vigiaccess.org/>
17. Spiewak R, Skorska C, Dutkiewicz J. Occupational airborne contact dermatitis caused by thyme dust. *Contact Dermatitis* 2001: 44: 235-239.
18. Guarneri F. Occupational allergy to cinnamal in a baker. *Contact Dermatitis* 2010: 63: 294.
19. Garcia-Abujeta J L, de Larramendi C H, Ber-
na J P, et al. Mud bath dermatitis due to cinnamon oil. *Contact Dermatitis* 2005: 52: 234.
20. Lauriola M M, De Bitonto A, Sena P. Allergic contact dermatitis due to cinnamon oil in galenic vaginal suppositories. *ActaDermVenereol* 2010;90: 187-188.
21. Calapai G, Miroddi M, Mannucci C. et al.- Oral adverse reactions due to cinnamon-flavoured chewing gums consumption. *Oral Dis.* 2014; 20:637-43.
22. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B. Occupational allergic contact dermatitis due to curcumin food colour in a pasta factory worker. *Contact Dermatitis* 1998: 39: 30-31.
23. Fischer L A, Agner T. Curcumin allergy in relation to yellow chlorhexidine solution used for skin disinfection prior to surgery. *Contact Dermatitis* 2004: 51: 39-40.
24. Goh C L, Ng S K. Allergic contact dermatitis to *Curcuma longa* (turmeric). *Contact Dermatitis* 1987: 17: 186.
25. Liddle M, Hull C, Liu C, Powell D. Contact urticaria from curcumin. *Dermatitis*2006: 17: 196-197.
26. Hata M, Sasaki E, Ota M, Fujimoto K. et al. Allergic contact dermatitis from curcumin (turmeric). *Contact Dermatitis* 1997: 36:107-108.
27. Thompson D A, Tan B B. Tetrahydracurcumin-related allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2006: 55: 254-255.
28. Loveman A B. Stomatitis venenata. Report of a case of sensitivity of the mucous membranes and the skin to oil of anise. *Arch Derm Syphilol*1938: 37: 70-81.
29. Garcia-Bravo B, Perez Bernal A, Garcia-Hernandez M J et al.-Occupational contact dermatitis from anethole in food handlers. *Contact Dermatitis* 1997: 37: 38.
30. Marin-Cabanas I, Bouret A M, Leiva-Salinas M et al.- Allergic contact dermatitis to anethole in a preventive pressure ulcers solution. *J EurAcadDermatolVenereol*2014: 29:1241.
31. Vilaplana J, Grimalt F, Romaguera C, Connellana F. Contact dermatitis from eugenol in mouthwash. *Contact Dermatitis* 1991: 24: 223-224.
32. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Dental nurse's occupational allergic contact dermatitis from eugenol used as a restorative dental material with polymethylmethacrylate. *Contact Dermatitis* 1998: 38: 339-340.
33. Kanerva L. Skin contact reactions to spices. A review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*2001: 10: 3-8.
34. Diepgen T L, Ofenloch R, Bruze M et al.- Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*2015: 173: 1411-1419.
35. deGrootAC, Frosch P J. Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 1997: 36: 57-86.



Dialogo tra i sistemi immunitario e nervoso: nuova frontiera nello studio delle manifestazioni allergiche

Marco Zanon¹, Francesca Mion²
e Carlo E.M. Pucillo²

¹Dipartimento di Lingue e Letterature,
Comunicazione, Formazione e Società,
Università di Udine.

²Dipartimento di Area Medica,
Università di Udine.

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 1: 31-42

INTRODUZIONE

In ambito immunologico il termine dialogo viene utilizzato sempre più di frequente. Le diverse componenti dell'immunità innata ed acquisita dialogano fra loro per garantire una rapida ed efficace risposta a difesa dell'organismo. I progressi ottenuti nella comprensione del dialogo tra sistema immunitario e cellule tumorali rappresentano un importante passo in avanti nell'identificazione di nuovi target terapeutici. Il dialogo fra il sistema immunitario e il sistema nervoso è l'ambito di studio di una nuova area di ricerca interdisciplinare che, negli ultimi decenni, ha subito una crescita esponenziale. Il sistema immunitario e quello nervoso rappresentano le principali interfacce sensoriali tra l'organismo e l'ambiente esterno ed hanno entrambi la peculiare capacità di mantenere traccia degli eventi, ed essere così in grado di organizzare una risposta di memoria che consente all'organismo di adattarsi prontamente a situazioni di cambia-

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Sistema immunitario • sistema nervoso • mastociti • prurito
- broncocostrizione • depressione • ansia

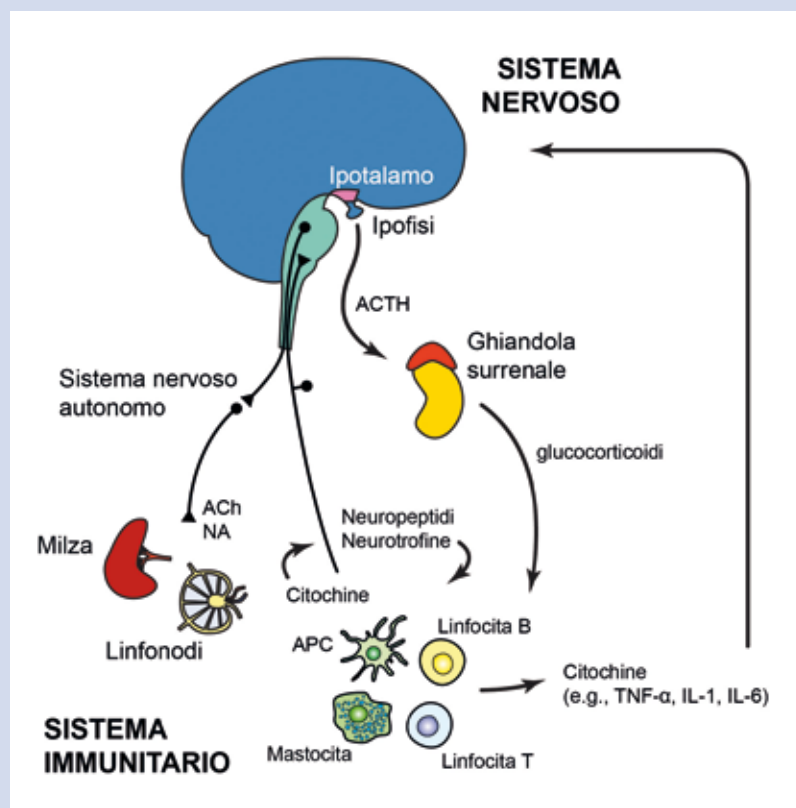
Le manifestazioni allergiche sono disturbi del sistema immunitario caratterizzati da una reazione infiammatoria eccessiva, scatenata dal contatto con una sostanza esterna, l'allergene. I meccanismi fisiopatologici coinvolti nella reazione allergica sono complessi e multifattoriali, e non sono unicamente a carico del sistema immunitario. Il dialogo normalmente presente tra sistema immunitario e sistema nervoso riveste un ruolo importante sia nel processo infiammatorio che nel determinare la sintomatologia che caratterizza ciascuna specifica manifestazione allergica. Il prurito, la broncocostrizione e l'alterazione della motilità gastro-intestinale sono esempi di sintomi mediati dal sistema nervoso osservati nella rinite allergica, nell'asma e nelle allergie alimentari. Questi sintomi sono infatti dovuti all'interazione locale tra cellule del sistema immunitario, in primo luogo i mastociti, e i neuroni sensoriali e del sistema nervoso autonomo. Inoltre, i neuroni stessi sono protagonisti attivi nello sviluppo del processo infiammatorio nel sito di incontro con l'allergene. Un aspetto interessante seppur talvolta trascurato in ambito clinico è l'azione esercitata dalle cellule immunitarie e dai loro prodotti sull'attività del sistema nervoso centrale, che ha l'effetto di generare disordini psicologici quali depressione e disturbi d'ansia.

Questa recensione ha l'obiettivo di fornire una panoramica generale del complesso dialogo tra il sistema immunitario e il sistema nervoso nel contesto delle manifestazioni allergiche, cercando di offrire spunti di riflessione su alcuni aspetti, non sempre tenuti in considerazione, riguardanti i risvolti psicologici e comportamentali di questo dialogo bidirezionale.



mento (1). Le cellule immunitarie e nervose comunicano attraverso connessioni fisiche morfologicamente simili e condividono mediatori molecolari della comunicazione quali neurotrasmettitori, neuropeptidi e citochine. Queste intriganti similitudini in termini di organizzazione e funzione, assieme alle recenti evidenze che i sistemi nervoso e immunitario condividono meccanismi di regolazione genica, hanno portato a ipotizzare che questi due sistemi possano addirittura essere legati da un punto di vista evolutivo (2). Come evidenziato dai padri della psiconeuroimmunologia Robert Ader, David Felten e Nicholas Cohen, per ragioni non chiare le neuroscienze e l'immunologia si sono evolute senza considerare seriamente la possibilità di un'interazione fra sistema immunitario e sistema nervoso che potesse influenzare reciprocamente le rispettive funzioni. Il legame tra mente, corpo e ambiente in contesti fisiologici e patologici è diventato oggetto di indagine scientifica negli anni '50 quando fu dimostrato che fattori bio-comportamentali, sottoforma di esposizione a fattori di stress ben definiti, sono in grado di influenzare l'iniziazione e la progressione di diverse malattie infettive e non in modelli animali di patologia. Sugeriamo al lettore l'articolo del 2018 di Robert Dantzer "Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa" per un interessante excursus storico degli esperimenti chiave che hanno indirettamente rivelato l'esistenza dell'intricata rete di comunicazioni tra il sistema nervoso e il sistema immunitario (3). Quella

Figura 1. Principali meccanismi alla base del dialogo fra sistema immunitario e nervoso



Il sistema immunitario agisce sul sistema nervoso sia a livello periferico, dove le citochine e le interleuchine prodotte dalla cellule immunitarie stimolano le terminazioni dei neuroni sensoriali, sia a livello del sistema nervoso centrale. Allo stesso tempo, il sistema nervoso modula il sistema immunitario attraverso il rilascio locale di neuropeptidi e neurotrofine, l'attivazione dell'asse endocrino ipotalamo-ipofisi-surrene e il rilascio sistemico di glucocorticoidi, e mediante l'attività del sistema nervoso autonomo. Abbreviazioni: ACh, acetilcolina; ACTH, ormone adrenocorticotropo; APC, cellula presentante l'antigene; Na, noradrenalina.

fra sistema nervoso e sistema immunitario è un'interazione bidirezionale che influenza la struttura e la funzione di entrambi. È mediata da diversi segnali

quali neurotrasmettitori, neuropeptidi e citochine rilasciate dalle cellule nervose e immunitarie, ed è supportata da connessioni anatomiche (Figura 1).



Difatti, il cervello e il sistema immunitario sono direttamente collegati attraverso il sistema nervoso autonomo: i tessuti linfoidei sono innervati dalle vie nervose simpatiche e parasimpatiche, e modulati rispettivamente attraverso i neurotrasmettitori norepinefrina e acetilcolina. Inoltre, il sistema nervoso può agire sul sistema immunitario attraverso l'asse endocrino ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che è sotto il controllo del cervello. La prima evidenza di questo meccanismo risale alla fine degli anni '40 quando fu scoperto che i glucocorticoidi possono inibire la funzione immunitaria e, oggi, i glucocorticoidi e i loro analoghi sono gli agenti più comunemente utilizzati a livello terapeutico per indurre immunosoppressione, ad esempio a seguito del trapianto di un tessuto (4). Lo sviluppo orchestrato dal cervello della risposta febbrile a seguito della mobilitazione del sistema immunitario contro un'infezione è l'esempio per eccellenza di questo dialogo fra sistema immunitario e nervoso. Il sistema immunitario segnala al cervello di rispondere al "pericolo" rappresentato da virus, batteri e parassiti attraverso un elaborato sistema che consente la trasmissione di mediatori solubili quali IL-1, IL-6 e TNF- α rilasciati dalle cellule immunitarie a siti precisi del cervello situati nell'ipotalamo (5). Da un punto di vista storico c'è però da dire che, nonostante la fisiologia del processo febbrile sia uno degli esempi più eclatanti di questo dialogo, l'esistenza di un'azione del sistema immunitario sulle componenti nervose ha impiegato più tempo per essere riconosciuta e studiata

rispetto a quello delle influenze neuroendocrine sul sistema immunitario. La spiegazione è che la natura molecolare dei segnali di comunicazione immunitaria, ovvero delle citochine, non è stata chiarita fino agli anni '80 e che a lungo queste molecole non sono state disponibili per studi fisiologici (3). La scoperta che la somministrazione periferica di IL-1 ai ratti attiva in modo potente l'asse HPA ha avviato una nuova comprensione delle interazioni tra il sistema immunitario e il cervello e, oggi, è ampiamente accettato che l'aumento della concentrazione di glucocorticoidi circolanti fornisce un feedback negativo per limitare l'attività del sistema immunitario e prevenire patologie autoimmuni (6). Interessanti sono poi le molteplici evidenze che dimostrano come la somministrazione di citochine ad animali da laboratorio può provocare molti effetti anche a livello comportamentale. Ad esempio, IL-1 induce il cosiddetto sickness behavior, caratterizzato da letargia e sonnolenza, depressione, ansia, malessere, perdita di appetito e di capacità di concentrazione (7). La naturale conseguenza di questa comunicazione bidirezionale tra cervello e sistema immunitario è che qualsiasi modifica in uno dei due sistemi impatta sul funzionamento dell'altro e, quindi, un'alterazione di questo dialogo è spesso alla base della patogenesi e della progressione di malattie infettive e autoimmuni, di malattie neurodegenerative e del cancro (8).

Diverse evidenze hanno mostrato come il dialogo fra il sistema nervoso e il sistema immunitario è presente anche nel

contesto delle manifestazioni allergiche. Gli individui affetti da questi disturbi presentano sintomi che spesso sono il risultato di alterazioni del sistema nervoso. I sintomi neuronali dipendono dall'organo in cui si verifica la reazione allergica e possono includere occhi rossi, starnuti, congestione nasale, rinorrea, tosse, broncocostrizione, secrezione di muco dalle vie aeree, disfagia, alterata motilità gastrointestinale e pelle gonfia e con prurito (9). Ma l'interazione fra questi due sistemi si manifesta anche sotto un'altra faccia, forse meno nota ed evidente ma non per questo meno rilevante nell'ottica dello studio e della cura delle manifestazioni allergiche. Stiamo parlando dell'associazione fra malattie allergiche e disturbi mentali. Studi epidemiologici hanno dimostrato che ansia, depressione e disturbi dell'umore in generale si manifestano con maggior frequenza nelle persone affette da asma o rinite allergica rispetto alla popolazione generale (10). Recentemente è stato poi descritto il coinvolgimento dello stress cronico nelle malattie allergiche, sollevando l'importante questione del ruolo delle circostanze psicosociali come fattori determinanti di varie condizioni allergiche (11). In questa recensione esporremo innanzitutto il meccanismo di interazione tra i protagonisti principali dei sistemi immunitario e nervoso nel contesto delle allergie, ovvero il mastocita e il neurone. Passeremo poi ad illustrare quali sono i sintomi delle manifestazioni allergiche direttamente legati al coinvolgimento attivo del sistema nervoso nel processo infiammatorio. Infine, cercheremo di comprendere in



che modo la reazione allergica possa avere effetti più profondi sull'attività del sistema nervoso, tanto da causare disturbi psicologici e comportamentali quali depressione e ansia.

SINTOMI DELLE ALLERGIE LEGATI AI SISTEMI IMMUNITARIO E NERVOSO

1. Asse mastocita-neurone

Alla base del dialogo tra il sistema nervoso e il sistema immunitario vi sono molteplici meccanismi d'interazione fra cellule immunitarie e cellule del tessuto nervoso. Visto il contesto allergologico in cui si inserisce questa recensione, qui di seguito ci focalizzeremo sull'interazione tra mastociti e cellule nervose. Sebbene siano state riportate delle differenze fra le diverse specie, le associazioni morfologiche e funzionali tra mastociti e nervi sono state descritte nella gran parte dei tessuti di molte specie di mammiferi, compresi gli esseri umani. Nel corso degli anni, i mastociti hanno ricevuto molta attenzione in quanto fondamentali attori delle interazioni neuroimmuni nell'intestino e questo dialogo fra mastocita e cellula nervosa è ancora più evidente in contesti patologici quali le allergie alimentari, la malattia infiammatoria intestinale e la sindrome dell'intestino irritabile (12). Oltre che nell'intestino, le associazioni di neuroni e mastociti sono state descritte nel tessuto polmonare periferico e nella trachea dei ratti, nella pelle, nella vescica, nel cervello e in molti altri siti (13). Nella maggior parte dei tessuti, i masto-

citi sono localizzati in stretta prossimità delle terminazioni nervose e la distanza spaziale che li separa è di 20 nm o meno (14). Questa interazione fisica è mediata da diverse molecole di adesione cellulare, fra cui CADM1, nectina-3 e E- e N-caderine, che creano un microambiente per una efficiente comunicazione, simile alla sinapsi. In particolare, CADM1 è espressa sia sui neuroni che sui mastociti ed è stato riportato che il legame dei mastociti è ridotto in maniera dose-dipendente in presenza di un anticorpo bloccante anti-CADM1. I mastociti privi di CADM1 si attaccano debolmente ai neuriti, mentre il legame è significativamente favorito a seguito dell'espressione ectopica di questa molecola di adesione. Diversi studi hanno poi dimostrato che CADM1 è coinvolto non solo nell'associazione fisica tra mastociti e neuroni, ma contribuisce anche alla relazione funzionale e allo sviluppo di un microambiente che migliora la risposta dei mastociti ai segnali neuronali. Difatti, l'attivazione indotta dai neuroni di mastociti privi di CADM1 è marcatamente ridotta mentre il tasso di risposta dei mastociti CADM1+ è diminuito in maniera dose-dipendente in presenza di un anticorpo bloccante anti-CADM1 (15). In seguito a specifica attivazione, i mastociti possono rilasciare un'ampia gamma di mediatori: il rapido rilascio di potenti mediatori preformati è immediatamente seguito dalla sintesi di mediatori lipidici e dalla successiva sintesi de novo di citochine e chemochine. Molti di questi fattori sono attivi sul sistema nervoso centrale e/o periferico. Ad esempio, la triptasi rilasciata

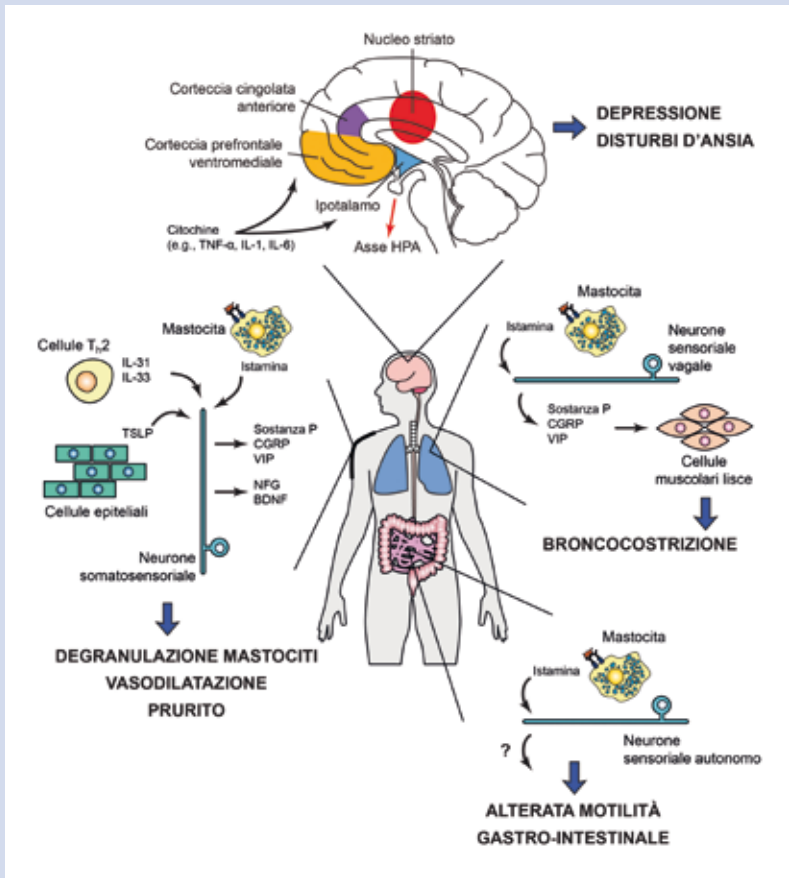
dal mastocita si lega ai recettori attivati da proteinasi, attivando direttamente i neuroni sensoriali. La citochina TNF- α e il fattore di crescita nervoso (NGF) abbassano le soglie di attivazione dei nervi sensoriali mentre l'ATP rilasciato dai mastociti può attivare i nervi sensoriali nelle vicinanze (14). Tramite il legame del recettore istaminico (H1 e H4), l'istamina prodotta dal mastocita può portare all'attivazione dei neuroni somatosensoriali coinvolti nella sensazione di prurito (16). Allo stesso modo, i neuropeptidi rilasciati dai neuriti si legano ai loro recettori sui mastociti, stimolandone la degranulazione. La sostanza P è forse il neuropeptide più conosciuto e più studiato in relazione all'attivazione dei mastociti e, oltre ad indurre la degranulazione, promuove la produzione di mediatori lipidici quali la prostaglandina D2, il leucotriene C4 e citochine pro-infiammatorie tra cui TNF- α e IL-6. Altri due importanti neuropeptidi sono il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) e il peptide intestinale vasoattivo (VIP) ed entrambi agiscono attraverso il legame a recettori accoppiati a proteine G. Sembra esserci una grande eterogeneità nella risposta dei mastociti a CGRP, mentre le interazioni tra VIP e i mastociti appaiono complesse e la conoscenza del loro significato funzionale è limitata (15).

Benchè i meccanismi basilari della comunicazione fra mastociti e neuroni sono ben conosciuti, oggi non si è ancora raggiunta l'esatta comprensione di come questa relazione influenzi i contesti fisiologici e patologici. Come



Figura 2.

Sintomi della reazione allergica mediati dal sistema nervoso



Specifiche citochine rilasciate dalle cellule del sistema immunitario in seguito all'esposizione all'antigene sono in grado di stimolare le terminazioni dei neuroni sensoriali, con effetti diversi a seconda del distretto corporeo sede della reazione allergica. A livello della cute, la stimolazione dei neuroni somatosensoriali produce la sensazione di prurito; a livello delle vie aeree, l'eccitazione dei neuroni sensoriali vagali porta a broncocostrizione; l'azione sui neuroni sensoriali del sistema nervoso autonomo altera i movimenti del tratto gastro-intestinale attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti. A loro volta, i neuroni contribuiscono attivamente al processo infiammatorio, rilasciando specifici neuropeptidi e neurotrofine in grado di stimolare le cellule immunitarie. Infine, la reazione allergica ha effetti sull'attività del sistema nervoso centrale: agendo su specifici centri neuronali corticali e sottocorticali, le citochine pro-infiammatorie sono in grado di determinare disturbi mentali quali ansia e depressione. Abbreviazioni: asse HPA, asse endocrino ipotalamo-ipofisi-surrene; BDNF, fattore neurotrofico cerebrale; CGRP, peptide correlato al gene della calcitonina; NGF, fattore di crescita nervoso; TSLP, linfopoietina timica stromale; VIP, peptide intestinale vasoattivo.

discusso da Forsythe in un interessante articolo pubblicato su Trends in Neurosciences, studi futuri sulla interazione tra mastociti e neuroni potrebbero fornire una maggiore comprensione del modo in cui i sistemi immunitario e nervoso coordinano molteplici aspetti del controllo omeostatico e, potenzialmente, offriranno una serie di bersagli

terapeutici sia per i disturbi immunitari che per quelli neurologici (16).

2. Coinvolgimento dei neuroni sensoriali e del sistema nervoso autonomo nelle manifestazioni allergiche.

Un chiaro esempio dello stretto rapporto tra sistema immunitario e sistema nervoso sono i sintomi delle manife-

stazioni allergiche legati all'attivazione delle cellule nervose. Prurito, arrossamento degli occhi, starnuto e tosse, rinite, broncocostrizione o un'alterata motilità gastro-intestinale sono dovuti all'eccitazione delle terminazioni nervose e alla conseguente reazione del sistema nervoso (9).

I sintomi legati al coinvolgimento del



sistema nervoso variano in base all'organo in cui ha luogo la reazione allergica (Figura 2). Tuttavia, possono essere identificati alcuni elementi comuni. In primo luogo, un neurone sensoriale deve rispondere a seguito della reazione allergica scatenata dall'allergene. Inoltre, l'attivazione del sistema nervoso si traduce in una risposta riflessa, come nel caso della broncocostrizione, o in una sensazione cosciente, percepita come prurito o dolore. Infine, in seguito alla loro eccitazione, i neuroni sensoriali stessi rilasciano sostanze che intensificano la risposta infiammatoria (infiammazione neurogenica). L'attivazione dei neuroni sensoriali avviene sia attraverso mediatori chimici che come conseguenza dell'interazione diretta tra cellule del sistema immunitario, quali mastociti, cellule dendritiche e eosinofili, e le terminazioni nervose che innervano la pelle, le vie aeree o il tratto gastro-intestinale. È stato infatti dimostrato che le cellule immunitarie non solo localizzano in stretta vicinanza con i neuroni sensoriali che innervano la cute e le mucose, ma prendono contatto diretto con le cellule nervose attraverso molecole di adesione. Interessante è il fatto che questi contatti aumentano durante l'infiammazione allergica. Inoltre, i mediatori chimici rilasciati in seguito alla reazione con l'allergene trovano specifici recettori sulla membrana dei neuroni sensoriali, che vengono quindi attivati. Nel caso delle allergie cutanee, sono state identificate numerose molecole in grado di attivare particolari neuroni somatosensoriali cutanei che causano la sensazione di prurito (17). L'istamina, rilasciata dai

mastociti, è una delle prime molecole pruritogene ad essere stata identificata ed è forse la più studiata, ma non è l'unica, così come i mastociti non sono le uniche cellule in grado di attivare i neuroni somatosensoriali. La linfopoietina timica stromale (TSLP), una citochina prodotta dalle cellule epiteliali, o le interleuchine IL-31 e IL-33 prodotte dai linfociti Th2, sono altri esempi di mediatori chimici in grado di attivare i neuroni sensoriali cutanei e scatenare il prurito. Nell'asma e nella rinite allergica, l'istamina o la IL-5 si legano a recettori sulle fibre sensoriali che innervano le vie aeree e decorrono nel nervo vago. L'eccitazione delle fibre afferenti vagali si riflette sull'attivazione della componente parasimpatica del sistema nervoso autonomo e si traduce nella contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree (broncocostrizione). Allo stesso modo, tosse e starnuto sono scatenati dalla stimolazione delle fibre sensoriali trigeminali. Nel caso della broncocostrizione, è interessante notare che le fibre sensoriali stesse rilasciano localmente neuropeptidi, quali la sostanza P, VIP e CGRP, che attivano la muscolatura liscia del lume bronchiale. Inoltre, i farmaci più efficaci per alleviare l'ostruzione delle vie aeree nell'asma allergica sono agonisti del recettore adrenergico β_2 e quindi agiscono mimando l'azione della componente simpatica del sistema nervoso autonomo che ha l'effetto opposto, cioè di rilassare le fibre muscolari lisce (broncodilatazione). Infine, è chiaro che la reazione allergica è in grado di alterare la motilità del tratto gastro-intestinale nel contesto delle allergie alimentari. Anche

in questo caso, alcune evidenze dimostrano l'attivazione delle fibre sensoriali della sottomucosa intestinale in seguito a degranolazione e rilascio di istamina da parte dei mastociti. Tuttavia, non è ancora chiaro come la stimolazione delle fibre nervose afferenti si ripercuota sull'attività della componente efferente motoria. Inoltre, va ricordato che il tratto gastro-intestinale possiede una componente propria del sistema nervoso autonomo (il sistema nervoso enterico), la cui attività è indipendente da quella simpatica e parasimpatica, che rende questo distretto corporeo peculiare e unico da comprendere (9, 17).

3. Infiammazione neurogenica

Il sistema nervoso non è solo coinvolto nel determinare i sintomi della reazione allergica, ma ha un ruolo nel generare e mantenere l'infiammazione stessa. Già nel 1901 Bayliss aveva dimostrato che la stimolazione dei neuroni sensoriali (afferenti) del ganglio della radice dorsale causava vasodilatazione nell'arto innervato da quelle fibre nervose (18). In seguito, è stato dimostrato che il meccanismo si basa sulla conduzione antidromica (inversa) dell'impulso nervoso nella fibra nervosa (che assume quindi una funzione efferente) e il conseguente rilascio, a livello periferico, di neuropeptidi e neurotrofine in grado di attivare le cellule del sistema immunitario. Al giorno d'oggi è chiaro che il sistema nervoso ha un ruolo attivo nel processo infiammatorio alla base dell'allergia e sono noti alcuni aspetti dei meccanismi coinvolti nell'infiammazione neurogenica. In particolare, è noto che neuropep-



tidi, quali la sostanza P e il CGRP, sono in grado di causare la degranolazione dei mastociti, di indurre la proliferazione dei cheratinociti, di agire sui vasi sanguigni e causare vasodilatazione o di attivare le cellule muscolari lisce delle vie aeree. Inoltre, è stato dimostrato che neurotrofine come l'NGF e il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) vengono rilasciate dai neuroni sensoriali in seguito alla loro attivazione e inducono la maturazione e la proliferazione di cellule immunitarie, quali ad esempio gli eosinofili o le cellule dendritiche. Il ruolo di questi mediatori chimici diventa ancora più complesso dal momento che non vengono rilasciati esclusivamente dalle cellule nervose, ma anche da cellule epiteliali o del sistema immunitario. Ad esempio, è stato osservato che l'NGF è in grado di aumentare l'innervazione della cute nel contesto della dermatite atopica, lasciando ipotizzare un ruolo nell'insorgenza di una forma cronica di prurito. Un chiaro esempio del contributo attivo del sistema nervoso nel processo infiammatorio allergico è lo studio di Talbot e collaboratori in cui è stato dimostrato che, in un modello murino di asma allergica, l'ipersensibilità all'allergene è ridotta in seguito a deplezione dei neuroni nocicettivi che innervano i polmoni (19). Negli ultimi anni, numerosi studi hanno fornito i dettagli dei meccanismi molecolari e cellulari alla base del complesso dialogo tra sistema immunitario e sistema nervoso, rendendo chiaro come quest'ultimo giochi un ruolo attivo nel modulare l'infiammazione allergica. Una maggiore conoscenza relativamente al ruolo della componente nervosa ha il ri-

svolto applicativo di poter comprendere meglio i meccanismi d'azione dei trattamenti farmacologici già disponibili e/o individuare nuovi target terapeutici.

ASSOCIAZIONE FRA DISTURBI PSICHICI E MANIFESTAZIONI ALLERGICHE

Se il coinvolgimento del sistema nervoso nel determinare i sintomi tipici dei vari disturbi allergici (es: broncocostrizione, prurito, alterata motilità intestinale) è ormai riconosciuto e ampiamente studiato, c'è un altro aspetto che lega sistema nervoso e sistema immunitario nel contesto delle manifestazioni allergiche. Numerosi studi hanno infatti evidenziato un'umentata prevalenza e incidenza di disturbi psichici, in particolare ansia e depressione, in soggetti allergici. La relazione tra forme allergiche e disturbi dell'umore e ansia è conosciuta da tempo. Già negli anni '30, French e Alexander consideravano l'asma come uno dei sette classici disturbi psicosomatici causati da un conflitto psicologico. Tuttavia, i primi a dimostrare l'esistenza di un collegamento tra allergie e depressione su basi scientifiche furono Hurwitz e Morgenstern nel loro lavoro del 1999. Questi ricercatori hanno condotto uno studio di popolazione basato su interviste strutturate a persone tra i 20 e i 39 anni residenti negli Stati Uniti d'America e hanno analizzato i dati relativi alla presenza e alla gravità dei sintomi di manifestazioni allergiche e disturbi dell'umore di più di 6000 persone. Gli autori hanno così osservato che i soggetti con

una storia clinica di allergia (asma, rinite allergica o altre forme di manifestazione allergica) mostravano un rischio significativamente più elevato di diagnosi di depressione (odd ratio della co-morbidità depressione-allergia = 1,58) e che il rischio maggiore non dipendeva dal sesso o dall'età dell'individuo (20). Di poco successivi sono gli studi condotti sulla popolazione finlandese da Timonen e collaboratori che adottarono criteri più rigorosi per valutare la presenza di allergie (prick test) e di disturbi depressivi (diagnosi basata sui criteri del DSM-III) nei soggetti inclusi nei loro studi. Anche questi ricercatori hanno evidenziato che il rischio di diagnosi di depressione era aumentata di circa due volte in presenza di un test cutaneo positivo, mentre era di quasi tre volte superiore in presenza di un test positivo e di sintomi allergici manifesti (21). Curiosamente, gli autori hanno osservato che il rischio era aumentato in generale nei soggetti di sesso femminile, mentre nei soggetti maschili era evidente solo quando nell'analisi erano stati inclusi i casi più gravi di disturbo depressivo. Inoltre, incrociando i dati dei soggetti con parentela di primo grado, hanno proposto la presenza di un possibile fattore genetico alla base della relazione tra allergia e depressione (22). Studi più recenti di meta-analisi hanno confermato queste prime evidenze. In particolare, Lu e collaboratori hanno recentemente pubblicato una meta-analisi su 51 studi condotti in più parti del mondo (Tabella1). Gli autori hanno confermato che il rischio relativo di depressione è maggiore (circa 1,5 volte) in pazienti che presentano manifestazioni



allergiche. Hanno inoltre mostrato che il rischio è di poco maggiore in presenza di asma allergica, rispetto ad una condizione di rinite allergica, e che i soggetti di sesso femminile sono più a rischio rispetto a quelli di sesso maschile (23). Benché l'associazione tra manifestazioni allergiche e depressione sia la più studiata, sono state riscontrate anche altre associazioni tra allergie e disturbi della sfera psicologica. Ad esempio, sono note le alterazioni della durata e qualità del sonno nei soggetti che soffrono di manifestazioni allergiche come la rinite allergica. Inoltre, l'asma allergica, le allergie alimentari e la rinite allergica aumentano il rischio di sviluppare disturbi d'ansia, quali il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo post-traumatico da

stress, attacchi di panico e ansia sociale (24-27). Infine, l'associazione tra manifestazione allergica e stato psicologico dell'individuo diventa particolarmente rilevante se si considera che il rischio di sviluppare depressione, ansia, disturbi del sonno o deficit attentivi e comportamentali aumenta già durante l'adolescenza in bambini con manifestazioni allergiche in età prescolare (28).

1. Allergie e asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Gli studi epidemiologici sopra citati dimostrano che un disturbo allergico costituisce un fattore di rischio per disordini psicologici come la depressione e l'ansia. In quest'ottica, è lecito chiedersi se è possibile individuare un nesso

causale tra il processo infiammatorio e l'alterazione a carico del sistema nervoso centrale, che produrrebbe i sintomi classici della depressione e dell'ansia, ovvero riduzione del tono dell'umore, senso di apatia, scarsa motivazione e risposta esagerata a stimoli stressogeni. Ad una prima analisi, il disturbo psicologico potrebbe essere di natura situazionale, ovvero secondario ai sintomi "classici" dell'allergia. Infatti, la sintomatologia primaria, caratteristica di ciascuna manifestazione allergica, incide significativamente sullo stato generale dell'individuo e sulla sua qualità della vita, sia dal punto di vista fisico che psicologico. Un chiaro esempio sono i disturbi del sonno dovuti alla congestione delle vie aeree nei soggetti affetti da rinite allergica, che portano ad episodi di ipopnea e apnea che, a loro volta, incidono negativamente sulla durata e la qualità del sonno (29). Inoltre, il disturbo psicologico potrebbe essere secondario a fattori psicosociali associati alla manifestazione allergica, come l'ospedalizzazione, la frammentazione della vita familiare o le difficoltà nel trovare un impiego lavorativo, che incidono profondamente sulla qualità della vita e, di conseguenza, sullo stato psicologico dell'individuo (23). Infine, il disturbo psichico potrebbe essere un effetto indesiderato del trattamento farmacologico. Ad esempio, è noto che le terapie cortisoniche, soprattutto se protratte nel tempo, incidono negativamente sul tono dell'umore (23). Accanto a questi possibili meccanismi, fin dai primi studi epidemiologici sulla comorbidità tra allergia e disordini psicologici è stato ipotizzato un legame più



Tabella 1

Comorbidità depressione-disturbo allergico

	Numero di studi	Numero di partecipanti	Rischio relativo (95% CI)
Tipo di disturbo allergico			
Asma	32	NA	1,59 (1,45-1,75)
Rinite allergica	5	1.823.440	1,57 (1,27-1,93)
Età			
Bambini	15	197.593	1,66 (1,40-1,96)
Adulti	29	513.088	1,58 (1,43-1,75)
Sesso			
Maschi	8	NA	1,37 (0,98-1,91)
Femmine	9	NA	1,65 (1,44-1,89)

Abbreviazioni: NA, dato non disponibile; CI, intervallo di confidenza.

Note: tabella adattata da Lu et al., 2018 (23)



diretto tra i due disturbi, vista la stretta interazione tra sistema immunitario e sistema nervoso. La maggior parte di questi studi ha preso in considerazione l'asma allergica o la rinite allergica e l'aumentato rischio di depressione e, in minor parte, di disturbi d'ansia. Il quadro dei meccanismi eziologici e fisiopatologici non è ancora del tutto chiarito, tuttavia si ritiene che il coinvolgimento dell'asse HPA giochi un ruolo decisivo. Citochine prodotte durante la reazione di ipersensibilità all'allergene, quali IL-6 e TNF- α , sono in grado di raggiungere l'ipotalamo e legarsi a specifici recettori. Questa interazione porta all'attivazione delle cellule neuroendocrine dell'ipotalamo e alla conseguente stimolazione dell'ipofisi a produrre l'ormone adrenocorticotropo. A sua volta, quest'ultimo agirebbe sulle ghiandole surrenali che rilasciano i glucocorticoidi nel torrente circolatorio (30). Se in un contesto non patologico, l'attivazione dell'asse HPA è fondamentale per rispondere correttamente allo stress sia fisico che emotivo, nel contesto dell'allergia quest'asse risulta iper-attivato a causa del processo infiammatorio allergico. I dati a favore dell'ipotesi del coinvolgimento dell'asse HPA sono soprattutto di natura correlazionale e basati da un lato sull'evidenza che le citochine pro-infiammatorie prodotte a livello periferico nel contesto della reazione allergica sono in grado di agire a livello centrale sul sistema nervoso e, dall'altro, che i pazienti depressi (anche in assenza di un disturbo allergico) presentano elevate concentrazioni ematiche di mediatori chimici quali IL-1 e TNF- α . Inoltre, è stato dimo-

strato l'effetto negativo dei glucocorticoidi sull'attività del sistema nervoso centrale e il loro ruolo nel determinare il tono dell'umore (31). Per quanto riguarda l'azione centrale delle citochine pro-infiammatorie, nel caso della rinite allergica è stato proposto un effetto ancora più immediato sul sistema nervoso centrale e sull'ipotalamo, sfruttando il decorso del nervo trigemino e delle vie olfattive che costituiscono una via anatomica molto breve tra il sito infiammatorio e il cervello (32). Inoltre, il possibile coinvolgimento dell'asse HPA nel modulare la reazione allergica è supportato dalle evidenze che i sintomi dell'allergia possono acuitizzarsi in condizioni di stress. Un gruppo di ricerca in particolare ha proposto che un effetto estremo della reazione allergica potrebbe essere l'aumentato tasso di suicidio in soggetti affetti da rinite allergica. Il gruppo di Postolache ha infatti collegato le allergie, e in particolare la rinite allergica, non solo con la depressione, ma anche con la tendenza al suicidio (32). Gli studi condotti da questo gruppo prevalentemente negli Stati Uniti d'America hanno mostrato un'aumentata frequenza di casi di depressione e tentato suicidio tra le persone che soffrono di rinite allergica e, in particolare, una coincidenza tra il picco stagionale di diffusione dei pollini e la maggior frequenza di casi di suicidio durante il periodo primaverile, lasciando quindi ipotizzare che l'esposizione stagionale agli allergeni possa esacerbare i fattori di rischio di suicidio, quali ansia, depressione, comportamenti aggressivi e disturbi del sonno. In altre parole, la tendenza al suicidio potrebbe essere

dovuta ad una risposta aberrante del sistema nervoso ad uno stimolo stressogeno, dovuto allo stato infiammatorio cronico.

2. Allergie e processo neuroinfiammatorio

L'allergia rappresenta una forma di infiammazione cronica e questo potrebbe ricondurre il legame tra allergie e depressione alla teoria di un processo neuroinfiammatorio come fattore biologico della depressione. La presenza di aumentati livelli di citochine infiammatorie in una percentuale consistente di pazienti affetti da disturbi dell'umore ha infatti portato, negli ultimi anni, a supporre che uno stato infiammatorio a livello del sistema nervoso centrale contribuisca a causare il disturbo depressivo (30). Attraverso l'utilizzo di modelli animali è stato dimostrato un effetto diretto delle citochine prodotte nel contesto della reazione allergica sul sistema nervoso centrale, in particolare a livello cerebrale, dove determinano uno stato d'ansia e di ridotto interesse per le interazioni con altri animali (33). Nei pazienti depressi è stato riscontrato un aumento dei livelli ematici di citochine quali TNF- α , IL-1 e IL-6, che porta quindi a supporre un ruolo primario dei monociti e dell'attivazione del sistema immunitario innato. A questo potrebbe aggiungersi un coinvolgimento della risposta immunitaria adattativa, dal momento che in alcuni casi di pazienti depressi o in modelli animali di depressione sono state descritte una riduzione del numero di linfociti T regolatori e un incremento



del numero di linfociti T pro-infiammatori. Inoltre, pazienti con forme più gravi di depressione presentano una aumentata espressione a livello cerebrale della proteina traslocatore (TSPO), marcatore di attivazione della microglia, confermando quindi il coinvolgimento di questo sottotipo di cellule immunitarie (34). In generale, quindi, nei pazienti depressi è stata osservata la presenza di marcatori di infiammazione sia periferici che locali.

Un importante elemento della teoria neuroinfiammatoria è che l'infiammazione non agirebbe allo stesso modo sulle diverse strutture del sistema nervoso centrale. In pazienti depressi, è stato infatti osservato che l'aumento della concentrazione ematica di marcatori infiammatori quali TNF- α , IL-1, IL-6 e la proteina C reattiva correla selettivamente con alterazioni in quelle aree e circuiti cerebrali coinvolti nei processi motivazionali, nell'arousal, nel definire il tono dell'umore, ma anche nelle risposte allo stress. Ad esempio, l'aumento ematico della proteina C reattiva in pazienti depressi correla nello specifico con una riduzione della connettività nei circuiti neurali implicati nei processi motivazionali e della ricompensa, comprendenti il nucleo striato ventrale e la corteccia prefrontale ventromediale. L'alterata connettività neurale in questi circuiti potrebbe spiegare l'anedonia (cioè l'incapacità di provare soddisfazione e interesse in situazioni e attività normalmente piacevoli), l'apatia e il ridotto tono dell'umore, mentre la ridotta attività di aree corticali quali l'insula e la parte dorsale della corteccia cingolata anteriore in presenza di uno stato

infiammatorio potrebbe essere implicata nelle risposte allo stress e negli stati d'ansia osservati nei pazienti depressi. Inoltre, le citochine coinvolte nei processi infiammatori agiscono negativamente sui meccanismi di produzione e azione di dopamina, setorinina e noradrenalina, ovvero su quei neurotrasmettitori coinvolti nei circuiti neurali del piacere, dell'umore e della motivazione. Infine, le citochine pro-infiammatorie e l'attivazione della microglia hanno un effetto inibitorio sulla produzione di fattori neurotrofici quali il BDNF, interagendo quindi sui meccanismi di vitalità e plasticità neuronali (35, 36). Benché non sia stato ancora dimostrato sperimentalmente, la produzione di citochine infiammatorie durante l'infiammazione periferica responsabile della manifestazione allergica potrebbe quindi avere effetti sul sistema nervoso centrale, portando ai disturbi dell'umore (32). Se da un lato deve essere sottolineato che non sempre l'allergia è associata a disturbi dell'umore o ansia e non tutti i pazienti depressi presentano elevati livelli di citochine pro-infiammatorie o l'attivazione delle cellule della microglia, dall'altro lo stato infiammatorio potrebbe contribuire a spiegare i disturbi psicologici e comportamentali osservati nei pazienti depressi. In altre parole, benché disturbi mentali come la depressione non possano essere definiti come malattie infiammatorie, ma rimangano disturbi multifattoriali (con cause genetiche, biologiche, ambientali e psicologiche), negli ultimi anni si è tuttavia fatta strada l'ipotesi che l'infiammazione abbia un effetto biologico diretto sui circuiti

neurali e quindi sull'attività mentale, assottigliando ancora di più la distanza tra sistema immunitario e sistema nervoso, o meglio, tra quella che è la sfera materiale e fisica del nostro corpo e la sfera psicologica, immateriale della nostra mente. In questo contesto, alcuni studiosi hanno proposto un'interessante teoria sul vantaggio evolutivo del legame tra infiammazione, risposta allo stress e alterazione del tono dell'umore. In presenza di un'infezione, il sistema immunitario agirebbe sul sistema nervoso riducendo il tono dell'umore e inducendo uno stato di apatia e scarso interesse alla socializzazione nel soggetto malato, riducendo la probabilità che esso incontri e diffonda la malattia ad altri individui. In quest'ottica, la correlazione tra disturbo dell'umore e allergie potrebbe essere la manifestazione dell'iperattivazione di un meccanismo di difesa evolutivo per proteggere l'organismo da agenti patogeni (36).

CONCLUSIONI

Il presente articolo ha lo scopo di introdurre il lettore al tanto complesso quanto affascinante dialogo tra il sistema immunitario e il sistema nervoso nel contesto delle manifestazioni allergiche. L'interazione bidirezionale tra questi due sistemi inizia in periferia, nella sede primaria di sviluppo della reazione infiammatoria, ma può estendersi a tutto l'organismo. In periferia, il prurito che contraddistingue le forme allergiche della cute o la broncocostrizione nell'asma allergica, sono il tipico esempio di sintomi allergici dovuti all'azione di mastociti



e altre cellule immunitarie sui neuroni sensoriali. A livello centrale, i mediatori chimici rilasciati dalle cellule del sistema immunitario agiscono sull'attività del sistema nervoso centrale, avendo effetti sul tono dell'umore, sulle risposte a stimoli stressogeni e, più in generale, sul comportamento dell'individuo affetto da allergia. Diversi dettagli rimangono ancora da comprendere. Ad esempio, benché numerosi studi supportino il fatto che l'allergia sia un fattore di rischio per la depressione o i disturbi d'ansia, i dettagli sui meccanismi eziologici e fisiopatologici devono ancora essere chiariti. Sono molti più chiari invece, i meccanismi di interazione tra sistema immunitario e sistema nervoso che contribuiscono alla reazione allergica tanto che, in alcuni casi, sono noti i dettagli a livello cellulare e molecolare. In questo senso, stimolare la ricerca sul dialogo tra sistema immunitario e sistema nervoso nel contesto dell'allergia permetterebbe di ottenere

un quadro più completo su quella che è considerata una delle più diffuse e importanti malattie del sistema immunitario (17). Infine, studiare l'interazione tra sistema immunitario e sistema nervoso permetterebbe di sviluppare nuovi trattamenti terapeutici per le allergie o il miglioramento delle terapie già in uso. Per fare un esempio, comprendere attraverso quale recettore l'istamina agisce sui neuroni somatosensoriali o quali sono i meccanismi istamina-indipendenti che causano la sensazione di prurito permetterebbe di sviluppare farmaci più efficaci nel curare questo sintomo in soggetti affetti da allergie cutanee. In questo contesto, è interessante notare che la ricerca farmaceutica si è concentrata soprattutto nello scoprire o migliorare farmaci che vanno ad agire sulla componente immunitaria delle manifestazioni allergiche, ponendo minor attenzione alla componente nervosa che tuttavia contribuisce alla reazione allergica (infiammazione

neurogenica) e, allo stesso tempo, determina molti dei sintomi dell'allergia (prurito, dolore, broncospasmo, alterata motilità intestinale) (9). Allo stesso modo, riconoscere che l'allergia costituisce un fattore di rischio per forme più o meno gravi di disturbi psicologici (in primo luogo ansia e depressione) porta ad una maggior consapevolezza nel medico di base o nello specialista dei sintomi osservabili in un soggetto allergico, e quindi consente di definire in modo più completo il suo profilo clinico e gli interventi terapeutici per curare sia i sintomi "classici" legati all'infiammazione, sia quelli della sfera psicologica (23, 37). Non è sufficiente un singolo articolo per esporre tutti i protagonisti, i meccanismi e gli effetti dell'intricato dialogo tra sistema immunitario e sistema nervoso. Tuttavia, ci auguriamo che il lettore abbia trovato interessante e stimolante la lettura di questa recensione e di aver offerto nuovi spunti di riflessione.



Bibliografia

1. Veiga-Fernandes H, Mucida D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. *Cell* 2016; 165: 801-11.
2. Kioussis D, Pachnis V. Immune and nervous systems: more than just a superficial similarity? *Immunity* 2009; 31: 705-10.
3. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological reviews* 2018; 98: 477-504.
4. Dunn AJ. The HPA Axis and the Immune System: A Perspective. *NeuroImmune Biology* 2007; 7: 3-15.
5. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nature Immunology* 2004; 5: 575-81.
6. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical neuroscience research* 2006; 6: 52-68.
7. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29: 247-64.
8. ThyagaRajan S, Priyanka HP. Bidirectional communication between the neuroendocrine system and the immune system: relevance to health and diseases. *Annals of neurosciences* 2012; 19: 40-6.
9. Udem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 133: 1521-34.
10. Van Lieshout RJ, Macqueen GM. Relations between asthma and psychological distress: an old idea revisited. *Chemical immunology and allergy* 2012; 98: 1-13.
11. Dave ND, Xiang L, Rehm KE, et al. Stress and allergic diseases. *Immunology and allergy cli-*



Bibliografia

- tics of North America 2011; 31: 55-68.
12. Buhner S, Barki N, Greiter W, et al. Calcium Imaging of Nerve-Mast Cell Signaling in the Human Intestine. *Frontiers in physiology* 2017; 8: 971.
13. Kleij HP, Bienenstock J. Significance of Conversation between Mast Cells and Nerves. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2005; 1: 65-80.
14. Silver R, Curley JP. Mast cells on the mind: new insights and opportunities. *Trends in neurosciences* 2013; 36: 513-21.
15. Forsythe P, Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chemical immunology and allergy* 2012; 98: 196-221.
16. Forsythe P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends in neurosciences* 2019; 42: 43-55.
17. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *International immunology* 2017; 29: 247-61.
18. Bayliss WM. On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres. *The Journal of physiology* 1901; 26: 173-209.
19. Talbot S, Abdunnour RE, Burkett PR, et al. Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. *Neuron* 2015; 87: 341-54.
20. Hurwitz EL, Morgenstern H. Cross-sectional associations of asthma, hay fever, and other allergies with major depression and low-back pain among adults aged 20-39 years in the United States. *American journal of epidemiology* 1999; 150: 1107-16.
21. Timonen M, Jokelainen J, Silvennoinen-Kassinen S, et al. Association between skin test diagnosed atopy and professionally diagnosed depression: a Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *Biological psychiatry* 2002; 52: 349-55.
22. Timonen M, Jokelainen J, Herva A, et al. Presence of atopy in first-degree relatives as a predictor of a female proband's depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111: 1249-54.
23. Lu Z, Chen L, Xu S, et al. Allergic disorders and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 51 large-scale studies. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2018; 120: 310-7 e2.
24. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *General hospital psychiatry* 2007; 29: 123-33.
25. Lebovidge JS, Strauch H, Kalish LA, et al. Assessment of psychological distress among children and adolescents with food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124: 1282-8.
26. Schmitt J, Stadler E, Kuster D, et al. Medical care and treatment of allergic rhinitis: a population-based cohort study based on routine healthcare utilization data. *Allergy* 2016; 71: 850-8.
27. Xi L, Zhang Y, Han D, et al. Effect of asthma, aeroallergen category, and gender on the psychological status of patients with allergic rhinitis. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2012; 22: 264-9.
28. Nanda MK, LeMasters GK, Levin L, et al. Allergic Diseases and Internalizing Behaviors in Early Childhood. *Pediatrics* 2016; 137.
29. Meltzer EO. Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunology and allergy clinics of North America* 2016; 36: 235-48.
30. Jiang M, Qin P, Yang X. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2014; 166: 22-9.
31. Van Lieshout RJ, Bienenstock J, MacQueen GM. A review of candidate pathways underlying the association between asthma and major depressive disorder. *Psychosomatic medicine* 2009; 71: 187-95.
32. Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior. *Current treatment options in allergy* 2017; 4: 71-97.
33. Tonelli LH, Katz M, Kovacsics CE, et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain, behavior, and immunity* 2009; 23: 784-93.
34. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry* 2015; 72: 268-75.
35. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Current psychiatry reports* 2011; 13: 467-75.
36. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews Immunology* 2016; 16: 22-34.
37. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *American journal of clinical dermatology* 2018; 19: 821-38.



Temporali ed asma

Gianni Mistrello

Not Allergol 2018; vol. 37: n. 1 : 43-44

La cosiddetta “asma da temporale” è un fenomeno poco noto, ma che può rivelarsi molto pericoloso per le violente reazioni che provoca a livello delle vie respiratorie di persone allergiche (asmatiche o anche solo rinitiche), che spesso sono costrette a rivolgersi al pronto soccorso.

E' quindi con grande piacere che ho deciso di commentare e di pubblicare come short report un lavoro del Professor Gennaro D'Amato dal titolo “*Latest News on relationship between thunderstorms and respiratory allergy, severe*

asthma, and deaths for asthma”, definito come articolo del mese con tanto di foto del manoscritto sulla copertina del fascicolo di gennaio 2019, dall'Editore di Allergy, rivista ufficiale della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Come noto Il professor D'Amato è uno dei maggiori esperti, avendo pubblicato insieme al suo gruppo, diversi articoli sul tema.

Negli ultimi anni l'ecosistema terrestre sua andando incontro a dei mutamenti rapidi e tali mutamenti, quasi pari ad uno shock esterno, sono favoriti dall'au-

mentata attività antropica dell'uomo. L'ultimo report dell' “*Intergovernmental Panel of Climate Change*” prevede, a meno di interventi che diminuiscano significativamente i gas serra, un ulteriore surriscaldamento del globo terrestre. Uno degli effetti dell'incremento della temperature è quello di favorire l'evaporazione dell'acqua dei mari contribuendo così all'intensificarsi di fenomeni meteorologici violenti con precipitazioni particolarmente copiose (bombe d'acqua). Questi fenomeni, che si stanno verificando con frequenza





sempre maggiore anche in aree che non ne erano colpite, possono avere, quando si verificano durante la stagione pollinica, effetti decisamente negativi sulla salute della popolazione, in particolare di quei soggetti con allergopatie respiratorie causate da pollini.

In effetti, contrariamente alla credenza secondo cui la pioggia “lavando” l'aria e purificandola dagli allergeni allevia i sintomi dei soggetti affetti da pollinosi, è stato osservato che gli stessi presentano invece un peggioramento della loro sintomatologia. Il fenomeno è spiegabile tenendo presente che in condizioni meteorologiche particolari, per esempio di elevata umidità e di vento forte, come succede nei primi 20-30 minuti di un temporale, i granuli pollinici, assorbendo acqua e quindi idratandosi, possono andare incontro a rottura da shock osmotico, con conseguente liberazione di parte del loro contenuto, tra cui granuli di amido veicolanti allergeni, della dimensione di 0,5-2,5micron. Mentre i pollini (in genere tra i 20 ed i 30 micron) si fermano a naso e laringe, queste microparticelle allergeniche sono in grado di penetrare in profondità nelle vie aeree, infiammando le mucose respiratorie e arrivando fino a bronchi e polmoni.

In alternativa alla rottura, la liberazione del contenuto citoplasmatico potrebbe avvenire in concomitanza con il costituirsi del tubo pollinico o per emissione diretta in conseguenza dell'idratazione dei granuli pollinici. Il particolato paucimicronico di derivazione citoplasmatica può penetrare in profondità nelle vie aeree inferiori inducendo l'insorgen-



Prof. D'Amato (terzo da sinistra)

za di manifestazioni asmatiche, talvolta anche di grave entità e di tipo epidemico. Il risultato? A causa della inalazione di elevate concentrazioni di materiale allergenico disperso nell'atmosfera, può succedere che chi normalmente ha la rinite può avere un attacco di asma, avere tosse intensa e fame d'aria. Mentre chi soffre già di asma può andare incontro a crisi asmatiche violente.

Episodi di crisi allergiche in soggetti affetti da pollinosi in concomitanza con il verificarsi, nel periodo pollinico, di temporali particolarmente violenti sono stati descritti in varie aree geografiche. Tra tutti quello più terribile, verificatosi a Melbourne nel 2016, che determinò il decesso di ben 10 soggetti a causa del manifestarsi di crisi molto gravi di asma bronchiale, mentre 9000 soggetti con allergia al polline di Graminacee, ebbero la necessità di presentarsi ai Pronto Soccorso di vari Ospedali della città.

Ne deriva l'importanza di avvertire i

soggetti con allergopatie respiratorie da pollini di evitare di uscire di casa nelle prime fasi di un temporale in primavera o, se colti per strada da un temporale, di entrare in un luogo chiuso e coprire le vie aeree con un fazzoletto o con una mascherina. E' altresì importante che i soggetti affetti da pollinosi praticino con regolarità la terapia anti-allergica (in primis l'immunoterapia specifica) e portino sempre con se' spray contenenti broncodilatatori e corticosteroidi.

Mi preme sottolineare che in occasione del recente Congresso EACCI 2019 a Lisbona, il Professor D'Amato ha ricevuto, insieme ad altri tre personalità del mondo scientifico (Cezmy Akdis, Turben Zuberbier e Barry Kay) uno speciale Award (EACCI Fellow), come riconoscimento del suo impegno sia nel supporto alla rivista Allergy e come “Chairman of the EACCI-ERS Task Force in “Climate change air pollution and respiratory disease”.



RECENSIONI

Effetto inaspettato della terapia Tio-nichel.

Eosinophilic oesophagitis (in nickel-allergic patient)
regressed after nickel oral desensitization: a case report

Eleonora Nucera, Raffaella Chini, Angela Rizzi,
Domenico Schiavino et al. *Int J Immunopathol Pharmacol*
Int J Immunopathol Pharmacol. 2019 Jan-Dec; 33: 2058738419827771

L'esofagite eosinofila (EoE) è un chronic/antigen-mediated disorder dell'esofago caratterizzato clinicamente da episodi di disfagia e patologicamente da un denso infiltrato eosinofilo della mucosa esofagea. Un aumento delle citochine di tipo Th2 [IL-5, IL-13, TSP (thymic stromal protein) ed eotassina], sembrano giocare un ruolo importante nella eziopatogenesi di questa malattia. La letteratura riporta che l'esposizione dell'esofago a food allergens o aeroallergens in soggetti geneticamente predisposti può rappresentare il fattore di inizio del l'esofagite eosinofila sebbene l'esatto meccanismo sia ancora non chiaramente definito. L'esclusione di alcuni alimenti (principalmente cereali, uova, latte soia, frutta secca, pesci e molluschi) la somministrazione di farmaci anti-infiammatori e la dilatazione dell'esofago rappresentano le principali opzioni terapeutiche. D'altro canto la Systemic nickel allergy syndrome (SNAS) interessa il 20% circa dei soggetti affetti da dermatite da contatto per il nichel. Questi soggetti pos-

sono avere non solo sintomi cutanei sistemici (orticaria, edema, eczema, eritema) ma anche sintomi sia a livello del tratto respiratorio che, più comunemente, del tratto gastrointestinale (nausea, pirosi gastrica, diarrea, dolori addominali...). Biopsie intestinali effettuate su soggetti affetti da SNAS hanno mostrato la presenza di un infiltrato di linfociti e plasmacellule con edema e vasodilatazione della lamina propria, associato ad un significativo aumento di intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) e di citochine di tipo Th2 (IL-5 e IL-13 e proteina cationica eosinofila). Diversi autori hanno dimostrato che una terapia orale con capsule di solfato di nichel (Tio-nichel) è efficace nel ridurre i sintomi della SNAS e modulare i parametri infiammatori.

In questo studio gli autori descrivono il caso di una paziente affetta da affetta da EoE in concomitanza con una SNAS. In particolare la paziente presentava una severa disfagia con stenosi dell'esofago confermato dalle opportune indagini radiologiche. Una esofago-gastroscoopia endoscopica evidenziava la presenza di solchi ed anelli concentrici (Figura 1).

In aggiunta un esame istopatologico di campioni del tratto superiore dell'esofago dimostrava la presenza di un numero significativo di eosinofili, supportando quindi una diagnosi di EoE.

Visto che una certa percentuale di pazienti con EoE presentano anche sintomi allergici, la paziente è stata sottoposta ad una approfondita indagine allergologica che non ha però messo in evidenza alcuna positività IgE verso una serie di prick con estratti alimentari. In accordo con le SNAS guidelines la paziente è stata inizialmente sottoposta ad una dieta che escludeva gli alimenti ad alto

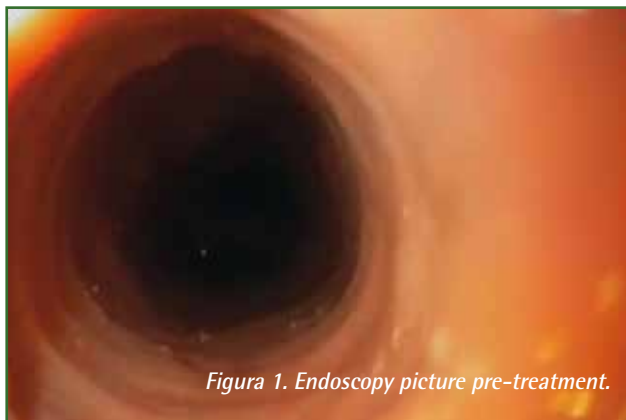




Tabella 1 Foods with high nickel content.

• Apricots	wheat bread	• Oysters
• Peanuts	• Figs	• Potatoes
• Lobster	• Mushrooms	• Pears
• Asparagus	• Buckwheat	• Peas
• Oats	• Lettuce	• Flounder
• Avocado	• Lentils	• Tomatoes
• Broccoli	• Baking powder	• Plums
• Cocoa	• Licorice Corn	• Rhubarb
• Carrots	• Almonds	• Spinach
• Cabbage	• Margarine	• The
• Onions	• Mussels	• Raisins
• Beans	• Nuts	• Food stored or cooked in metal containers
• Flour and whole	• Hazelnuts	

contenuto (tabella 1) per valutare il miglioramento o meno dei sintomi gastro-intestinali(GI).

Dopo 6 settimane, la paziente mostrava un significativo miglioramento dei sintomi GI e fu quindi sottoposta ad un test di provocazione orale specifico (capsule di solfato di nichel) che risultando positivo, ha confermato la diagnosi di SNAS.

A questo punto gli autori, in accordo con dati di letteratura e previo consenso informato della paziente, hanno sottoposto la stessa ad immunoterapia orale con capsule di solfato di nichel (Tio-nichel), secondo il seguente schema:

1° settimana: una capsula da 0.1 ng, tre volte/settimana

2° settimana: due capsule da 0.1 ng, tre volte/settimana

3° settimana: una capsula da 1 ng, tre volte/settimana;

4° settimana: due capsule da 1 ng, tre volte a settimana

5° settimana: una capsula da 10 ng, tre volte/settimana

6°: due capsule da 10 ng, tre volte/ settimana

7°: una capsula of 100 ng, tre volte/ settimana

8°: due capsule da 100 ng, tre volte / settimana

9°: una capsula da 500 ng, tre volte / settimana

Dopo un anno dall'inizio del trattamento con la dose di mantenimento (500 ng, tre volte / settimana), la paziente ha iniziato gradualmente a diminuire il dosaggio e al contempo reintrodurre man mano nella dieta gli alimenti con alto contenuto di nichel. Dopo l'interruzione della terapia con Tio-nichel e in fase di "free diet", la paziente fu sottoposta ad esogastrosopia che dimostrò la risoluzione della sub-stenosi. Inoltre il lume esofageo appariva normale, senza segni macroscopici di esofagite (Figura 2).

In aggiunta un esame istologico del tratto superiore/ medio dell'esofago dimostrava una scomparsa dell'infiltrato di eosinofili a livello intraepiteliale. Questo caso costituisce la prima segnalazione di una possibile associazione eziopatologica tra EoE e SNAS. D'altro canto questo case report dimostra che l'opzione terapeutica basata sull'impiego dell'immunoterapia orale con Tio-nichel si è rivelata particolarmente efficace nel determinare una remissione dei sintomi che caratterizzavano queste condizioni patologiche, senza la necessità di abbinare il suddetto trattamento all'impiego di una dieta restrittiva in termini di alimenti contenenti nichel. Ovviamente altri studi si rendono necessari per verificare sia la frequenza dell'associazione tra EoE e SNAS che l'efficacia del Tio-nichel sui pazienti che ne sono affetti.

Scarpe di tela: saranno fashion ma...?

Contact dermatitis caused by a new rubber
compound detected in canvas shoes.

Hulstaert E et al.

Contact Dermatitis 2018, 78(1):12-17. doi: 10.1111/cod.12886.

L'articolo qui di seguito riportato è stato pubblicato nel 2018 sulla rivista scientifica Contact Dermatitis da un team di studiosi belgi in collaborazione con ricercatori svedesi e dei Paesi Bassi. Lo studio riguarda una serie di casi, 18 per l'esattezza, di ragazze che tra il 2015 e il 2016 si sono rivolte a un dermatologo per via di una dermatite allergica da contatto ai piedi, sviluppata dopo aver indossato un particolare tipo di scarpe di tela, di una marca specifica (Sperry Top-Sider®). Gli autori hanno quindi descritto le caratteristiche cliniche di queste pazienti e condotto dettagliate indagini al fine di individuare gli allergeni responsabili. Le pazienti (tutte femmine, età 14-22 anni) presentavano prurito intenso, papule eritematose o eczematose color porpora sul dorso di entrambi i piedi e/o sulla punta, ma non a livello della pianta del piede. La presentazione clinica atipica, in un paio di casi simile a perniosi, ha inizialmente rappresentato una sfida per i dermatologi. Tutte le ragazze erano in buone condizioni generali, nessuna aveva una storia di dermatite atopica o eczema alle mani;

le lesioni erano comparse tra 1 e 180 giorni dopo aver indossato per la prima volta le scarpe (di color rosa, blu o beige), nella maggior parte dei casi senza le calze. Tutte le 18 pazienti sono state sottoposte a test epicutaneo (patch test) con la serie Standard Europea e alcune anche con serie aggiuntive. 11 pazienti sono anche state testate con campioni di materiale prelevati direttamente dalle calzature. I patch test sono stati eseguiti secondo i criteri stabiliti dalle linee guida ESCD (European Society of Contact Dermatitis), cioè applicazione in occlusione per 2 giorni e letture al giorno 2 e 4, e in alcuni casi anche dopo.

I risultati dei test sono riportati in Tabella 1: tutte le ragazze hanno reagito positivamente (11 = ++; 7 = +++) al mix di tiurami (dipentametilentiuram disolfuro, tetrametiltiuram disolfuro, tetraetiltiuram disolfuro e tetrametiltiuram monosolfuro), una miscela di sostanze usate per accelerare una fase del processo di produzione della gomma, detta vulcanizzazione. Alcune pazienti hanno avuto reazione positiva anche ad altri allergeni, ad esempio al solfato di nichel. La risposta al materiale prelevato dalle calzature è stata positiva in ben 10 casi su 11.

Un esemplare di scarpa è stato poi inviato a un laboratorio a Malmö, in Svezia, per l'analisi chimica eseguita mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC, High Performance Liquid Chromatography), secondo un protocollo adatto ad identificare gli allergeni in oggetti di gomma. Le analisi hanno rilevato la presenza di DMTBS (dimetiltiocarbamilbenzotiazolo solfuro) nel campione analizzato, alla concentrazione di 40 µg/g.

Al fine di individuare i possibili allergeni presenti nella scarpa, è stata condotta un'analisi di cromatografia su strato sottile (TLC, Thin Layer Chromatography) degli estratti ottenuti dal campione di scarpa. I ricercatori hanno identificato uno spot corrispondente a DMTBS.

Alcune pazienti sono state quindi sottoposte a patch test con strisce ottenute dalle lastre TLC e/o con una serie di diluizioni di DMTBS (da 0,000032% a 0,1% in acetone) e con i singoli componenti della miscela di tiurami. I risultati hanno mostrato positività, anche molto forte, alle diluizioni di DMTBS in tutti i 4 casi esaminati, e tutte le pazienti testate con TLC (n = 4) hanno reagito positivamente allo spot corrispondente al DMTBS. Riguardo ai tiurami, tutte le ragazze (n = 5) hanno reagito al tetrametiltiuram monosolfuro, e due anche al tetrametiltiuram disolfuro, tuttavia va notato che nessuno dei componenti del tiurami



*Esemplare di scarpa di tela
Sperry Top-Sider*

mix è stato rilevato nelle scarpe.

È stato quindi identificato il DMTBS come allergene responsabile dei casi di dermatite. Il DMTBS si forma durante il processo di vulcanizzazione a partire da due ingredienti della gomma, e sembra dare reazione crociata con i tiurami. Gli autori sottolineano come possa essere difficile prevenire, diagnosticare e trattare questo tipo di dermatite allergica da contatto anche per via della mancanza di informazioni sulle suddette calzature da parte dei produttori delle stesse. Generalmente a chi è allergico alla gomma si consiglia di utilizzare soles in sughero o feltro.

La gelatina appiccicosa (slime) fai da te: solo un bel gioco?

**Slime": A trending cause of isothiazolinone contact
allergy in children.**

Salman A et al.

Contact Dermatitis. 2019 Feb 6. doi:10.1111/cod.13237.

Gli isotiazolinoni sono una classe di composti chimici ampiamente utilizzati nei prodotti cosmetici, nei detersivi per la casa e in diversi prodotti chimici industriali per via della loro azione antimicrobica. I principali sono il metilisotiazolinone (MI) e il metilcloroisotiazolinone (MCI), usato spesso in miscele in associazione con il MI (in rapporto 3:1). Questi composti però hanno elevato potere allergenico, e sono stati ritenuti causa, in passato, di un'epidemia di sensibilizzazione da contatto. Oggi la situazione sembra migliorata, anche per via di misure regolatorie più restrittive. In Europa, la concentrazione massima consentita nei prodotti cosmetici da sciacquare è di 15 ppm. Tuttavia, MCI/MI e MI sono ancora spesso causa di dermatite allergica e nella



pratica clinica possono essere individuate fonti inaspettate di esposizione a tali sostanze, come nei casi descritti in un recente articolo pubblicato sulla rivista *Contact Dermatitis* (Salman et al., 2019). Gli autori descrivono tre casi di dermatite allergica da contatto indotta da una pasta modellabile fatta in casa, detta slime. Si tratta di una sorta di gelatina appiccicosa e malleabile, generalmente colorata, che piace molto ai bambini (Figura 1). Oltre a quello industriale che si può acquistare nei negozi di giocattoli e cartolerie, lo slime può essere facilmente preparato in casa, e in internet è possibile trovare numerose ricette, video e tutorial per creare mille varianti di slime. I principali ingredienti sono acqua, colla e borace (tetraborato di sodio). Il borace funziona come attivatore, rendendo la pasta gelatinosa, ma in alcune varianti può essere sostituito, ad esempio con detersivi liquidi, o con una soluzione composta da liquido per lenti a contatto e bicarbonato di sodio. Possono anche venir aggiunti schiuma da barba, coloranti e profumi. Considerando le sostanze irritanti e allergeniche presenti in questi prodotti, il contatto con lo slime può comportare un maggiore rischio di dermatite alle mani.

I casi descritti nel lavoro di Salman e colleghi si riferiscono a 3 bambine di età compresa tra i 9 e 12 anni. Tutte e tre le pazienti sono state sottoposte ad esame obiettivo: la prima (9 anni) presentava una dermatite alle mani da 3 mesi, con papule e vescicole a livello delle superfici laterali delle dita e intorno alle unghie. Non aveva storia personale né familiare di atopia. Era stata trattata con corticosteroidi topici che, tuttavia, avevano solo portato a un miglioramento temporaneo. La seconda paziente (12 anni), presentava una dermatite alle mani da 5 mesi, con placche eritematose e squamose su entrambi i palmi. Anche lei era stata trattata in precedenza con corticosteroidi topici, ma senza risultati. Infine, la terza bambina (10 anni), presentava un eczema della mano che si era sviluppato dopo il contatto con lo slime fatto in casa. L'esame obiettivo ha mostrato un leggero eritema con desquamazione intorno alla punta delle dita. L'eruzione vescicolare iniziale si era risolta poco dopo aver smesso di toccare lo slime.

Anche le prime due pazienti hanno poi riportato di aver maneggiato uno slime fatto in casa prima della presentazione dei sintomi. Su tutte e tre le pazienti sono stati condotti test epicutanei (patch test) con la serie Standard Europea mediante l'uso di IQ Ultra Chambers®; le letture sono state eseguite al secondo e terzo giorno, come stabilito dalle linee guida ESCD (European Society of

Contact Dermatitis). I risultati hanno mostrato reazioni positive a miscele MCI/MI e/o a MI (soluzioni acquose 0,02%); in particolare al giorno 3, le pazienti 1 e 2 presentavano una forte reazione positiva (++) a MCI/MI e anche a MI (++) per la paziente 2. Invece, la reazione della paziente 3 a MCI/MI era solo debolmente positiva (+).

Le etichette e le schede di sicurezza dei materiali utilizzati per preparare gli slime sono state ispezionate accuratamente ed è stata confermata la presenza di MCI e MI nei seguenti prodotti: il detersivo per i piatti usato dalla paziente 1, la colla vinilica (polivinilacetato) della paziente 2 e il sapone liquido utilizzato dalla paziente 3.

Gli autori sottolineano che in precedenza solo 12 casi (10 femmine e 2 maschi) erano stati descritti, in 8 studi pubblicati tra il 2018 e il 2019. Il patch test era stato eseguito solo su 6 pazienti: 5 avevano mostrato reazioni positive a MCI/MI e MI e uno aveva dato una reazione positiva a parabeni. Anche in questi casi, gli isotiazolinoni erano presenti nella colla o nel detersivo liquido usato per preparare lo slime.

Gli autori ritengono che ci potrebbe essere un aumento di casi di dermatite da slime nella pratica clinica, vista la popolarità crescente dello slime fai-da-te. La possibile esposizione allo slime dovrebbe essere quindi presa in considerazione nella diagnosi differenziale dell'eczema alle mani nei bambini e il patch test dovrebbe essere condotto, nei casi sospetti, per determinare l'allergene responsabile e per la prevenzione delle recidive.



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



Lofarma nel mondo



www.lofarma.it