

ISSN 2038-2553

Anno 38 - 2019 • Volume 37, n. 2-3

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**Allergia al pesce**

**Esofagite eosinofila  
e asma allergico:  
esiste un legame?**

**SNAS e dermatite  
da contatto al nichel:  
diagnosi e terapia**



**Quali evidenze  
sull'immunoterapia  
allergene specifica in *real-life*?**

**Flussi migratori, allergie  
e marcia allergica: un aggiornamento**

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 38, 2019 - Volume 37, n. 2-3

DIRETTORE RESPONSABILE

Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Maura Fattorini

*Stampato da:*

Àncora 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](mailto:redazione@lofarma.it)

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

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

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su

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

**In copertina:**

*Tartaruga che stà inghiottendo  
della plastica.*

La plastica di per sè è un materiale molto utile essendo utilizzato per la produzione di numerosissimi manufatti; purtroppo la plastica è anche molto resistente potendo durare centinaia di anni se non viene riciclata o incenerita (vedi l'approfondimento a pagina 115).



Fotografia: Shutterstock



## SOMMARIO

---

Notiziario Allergologico, Anno 38 - 2019 - Volume 37, n. 2-3

### EDITORIALE

50

*Gianni Mistrello*



### AGGIORNAMENTI

---

#### **Allergia al pesce**

52

*Danilo Villalta*

#### **Esofagite eosinofila e asma allergico: esiste un legame?**

63

*Antonella Cianferoni, MD, PhD*

#### **SNAS (Systemic allergic nichel syndrome) e dermatite da contatto al nichel, diagnosi e terapia**

77

*Angela Rizzi*

#### **Quali evidenze sull'immunoterapia allergene specifica in real-life?**

89

*Diego Bagnasco, Elisa Testino*

#### **Flussi migratori, allergie e marcia allergica: un aggiornamento**

97

*Gianfranco Vitiello, Benedetta Biagioni, Paola Parronchi*



### RECENSIONI

---

*Gianni Mistrello*

#### **Attenti al mito dei prodotti naturali**

104

*M. Martini, G. Mistrello, S. Amato, M.B. Bilò, S. et al.*

#### **Rapporto tra anafilassi e disturbi post traumatici in soggetti allergici al veleno di imenotteri**

105

*Tal Y, Shany G, Hershko AY et al.*

#### **Alimenti alternativi (insetti) e relativi rischi allergici**

107

*Ribeiro JC et al.*

#### **Il legame di LTPs con specifici acidi grassi può variare il legame con le IgE**

109

*Aina R, Dubiela P, Geiselhart S, et al.*

#### **Reazioni allergiche e non alle uniformi: il caso dell'Alaska Airlines**

112

*McNeely E et al.*

---



## EDITORIALE

a cura di  
Gianni Mistrello

Sono da poche settimane trascorsi 50 anni dallo storico allunaggio dell'Apollo 11 sul suolo lunare. Quel momento storico, seguito da milioni di persone in tutto il mondo, diede vita ad una rivoluzione dell'immaginario e della comunicazione, iniziata poco tempo prima con il film di fantascienza *2001: Odissea nello spazio* di Stanley Kubrick. Fin dall'antichità la Luna, vuoi per la sua vicinanza alla Terra rispetto all'immensità del cielo e vuoi per la mutevolezza del suo aspetto (da qui il termine "lunatico" per definire una persona dall'umore un po' instabile), è stata al centro dei sogni, dei pensieri dell'uomo, affascinando, intrigando e ispirando le menti di poeti, filosofi, scrittori, scienziati e artisti di vario genere. Famosa per es. quell'icona tratta dal film dei primi del secolo *Le voyage dans la Lune*, del regista/illusionista Georges Méliès, in cui la scena di un ipotetico sbarco viene rappresentata da un missile che raggiunge un occhio della Luna ovvero il celebre quadro di Van Gogh, *La notte stellata*. Limitandomi al capo musicale come dimenticare pezzi musicali come *"Guarda che luna"* (Fred Buscaglione) o *Tintarella di luna* (Mina) ovvero come *"Fly me to the Moon"* resa immortale dalla voce di Frank Sinatra? Il pezzo musicale che nell'immaginario collettivo rimane comunque più associato all'allunaggio è *"Moonhead"*, che i Pink Floyd, allora agli albori della loro carriera, suonarono "live" proprio nel corso della trasmissione in diretta della BBC sullo sbarco lunare. Immagino però che per gli amanti del

rock, il pezzo *"Walking on the Moon"* che il gruppo dei Police pubblicò qualche anno dopo lo sbarco sia indimenticabile. Ricordo infine la emozione nel vedere Neil Armstrong il quale, nell'apprestarsi a posare il suo piede sulla soffice polvere del cosiddetto Mare della Tranquillità, pronunciò una delle frasi più epiche di tutti i tempi: *"E' un piccolo passo per l'uomo, ma un grande passo per l'umanità"*.

Ecco anche se gli articoli pubblicati su questo numero del Notiziario non hanno certo l'ambizione di costituire un grande passo per l'umanità, essi rappresentano pur sempre un'occasione di aggiornamento su alcuni argomenti di carattere allergologico che mi auguro risulteranno di grande interesse per molti lettori.

Il pesce ed i suoi prodotti derivati giocano un ruolo importante nella dieta dell'uomo per il suo alto valore nutritivo e per i suoi effetti benefici sulla salute (omega 3). Purtroppo, le proteine del pesce possono essere causa di una specifica allergia alimentare, la cui incidenza varia in relazione alle diverse aree geografiche e alle consuetudini alimentari. Una buona percentuale di pazienti allergici al pesce manifesta i sintomi nei confronti di diverse specie. L'introduzione della diagnostica molecolare ha consentito di individuare la presenza nelle diverse specie di una proteina cross-reattiva, la parvalbumina, ed al contempo ha messo anche in evidenza l'importanza di altri allergeni. L'articolo del Dottor Villalta rappresenta un valido e esaustivo contributo su questo particolare aspetto dell'allergia al pesce. Dopo essersi soffermato sulle varie caratteristiche dei diversi allergeni (enolasi, aldolasi, collagene...), l'autore ci ricorda che la comparsa di sintomi allergici può avvenire non solo dopo l'ingestione dell'alimento ittico, ma può anche essere indotta dall'inalazione di vapori che si liberano nel corso della cottura dello stesso ovvero per contatto cutaneo a seguito della sua manipolazione (allergia professionale). L'autore ci ricorda altresì di non confondere l'allergia al pesce con altre reazioni avverse, come quella indotta per es. dalla presenza di larve del nematode *Anisakis simplex*, in coloro che consumano il pesce crudo ovvero come l'intossicazione da sgombroide dovuta all'ingestione di amine biogeniche (istamina) contenute nei pesci appartenenti alla specie delle Scombridae.

L'esofagite eosinofila (EoE), una patologia emergente degli ultimi anni, è una malattia cronica immuno-mediata dell'esofago, caratte-





rizzata da un accumulo di eosinofili nel tessuto epiteliale dello stesso e da segni clinici di disfunzione esofagea. Se non curata porta all'ispessimento della parete dell'esofago, che restringendosi, provoca una occlusione che rende difficile il transito del bolo alimentare con conseguenti disturbi gastro-intestinali quali disfagia, reflusso, dolori addominali, vomito. È stato individuato un possibile legame tra EoE ed alcune malattie allergiche. In particolare in questo articolo la Professoressa Cianferoni, autrice di numerose pubblicazioni sulla EoE, nel tracciare una panoramica della malattia in termini di epidemiologia, patogenesi, diagnosi e opzioni terapeutiche, analizza sulla base di dati di letteratura gli elementi che sembrano accomunare EoE ed asma e quelli al contrario distintivi. Un aspetto importante da tenere in considerazione, come sottolineato dall'autrice, è quello relativo alla possibilità che l'EoE rappresenti una complicanza sia dell'immunoterapia orale per alimenti che dell'immunoterapia verso allergeni inalatori.

Il nichel è un metallo molto diffuso in natura ed è contenuto in innumerevoli oggetti e manufatti che vengono a contatto con la pelle ed è anche presente in molti alimenti di origine vegetale. Il nichel è responsabile di due diverse patologie: la più comune è la dermatite allergica da contatto che si manifesta nelle sedi di contatto con il metallo con sintomi come prurito, eritema, eczema...; l'altra, scoperta più recentemente, è la cosiddetta "Systemic Nickel Allergic Syndrome (SNAS)", che oltre alle reazioni cutanee si manifesta con disturbi a carico dell'apparato gastro-intestinale in seguito alla assunzione di alimenti contenenti nichel. La SNAS è l'argomento oggetto dell'articolo (un *up date* molto puntuale) della Dottoressa Rizzi. In questa review vengono descritte le possibili fonti di esposizione al nichel (occupazionale, manufatti di consumo, alimentare), le manifestazioni cliniche della SNAS, le metodologie diagnostiche per rilevarne la presenza, il ruolo della dieta di eliminazione e la immunoterapia specifica con l'aggiunta dei possibili meccanismi d'azione della stessa.

Come noto la valutazione dell'efficacia dell'immunoterapia allergene-specifica da alcuni anni si basa sulla effettuazione di studi secondo le *Good Clinical Practice* (GCP). Tali studi, controllati e randomizzati in doppio cieco, prevedono che l'arruolamento dei pazienti sia effettuato con criteri di inclusione ed esclusione particolarmente rigidi e che l'ef-

ficacia sia valutata usando come parametri lo score dei sintomi e il consumo dei farmaci sintomatici. Questo approccio di fatto però seleziona la popolazione dei soggetti allergici e quindi potrebbe non rappresentare esattamente quanto si osserva nella pratica clinica quotidiana.

In questo numero abbiamo voluto dare spazio al concetto degli studi cosiddetti in *real life*. Nell'articolo del Dr. Bagnasco e della Dssa Testino, una volta sottolineate le differenze tra gli studi in GCP e quelli in *real life*, gli autori hanno concentrato la loro attenzione su questi ultimi. Prendendo quindi in considerazione la letteratura sull'argomento, ne hanno sottolineato l'importanza sotto l'aspetto farmacoeconomico, di sicurezza e di efficacia, quest'ultima valutata in una popolazione più eterogenea e meno selezionata rispetto agli studi in GCP. In particolare l'efficacia è stata dimostrata in vari *trials* clinici, con alcune differenze tra i prodotti contenenti estratti nativi (allergeni) e quelli costituiti da allergoidi, questi ultimi presentando un miglior profilo di sicurezza.

Le allergopatie sono il risultato di complesse interazioni tra patrimonio genetico e fattori ambientali. Il fatto che queste patologie siano prevalenti nei Paesi industrializzati rispetto ai Paesi sottosviluppati suggerisce che i suddetti fattori possano giocare un ruolo importante. In quest'ambito gli studi sui flussi migratori sono certamente importanti per capire meglio le reciproche influenze tra geni ed ambiente e quindi i meccanismi responsabili dell'insorgenza delle malattie allergiche. La migrazione è infatti un processo che comporta contatti con nuovi allergeni oltre che una serie di cambiamenti importanti come lo stile di vita, la dieta e una minore esposizione ai parassiti. In questo articolo, frutto della collaborazione del Dottor Vitiello e della Dottoressa Biagioni con la supervisione della Professoressa Parronchi sono presi in considerazione quei fattori che influiscono maggiormente sull'insorgenza delle allergopatie nelle popolazioni migranti come la perdita della biodiversità, il gap rurale-urbano e l'influenza della genetica sui diversi gruppi etnici, con particolare riferimento alla situazione dei migranti in Italia.

Concludiamo questo numero con una serie di recensioni su alcuni articoli su casi davvero molto curiosi. Nel frattempo colgo l'occasione per augurare ai lettori un sereno e felice Natale.



# Allergia al pesce

Danilo Villalta

SSD di Immunologia e Allergologia, Ospedale  
S. Maria degli Angeli,  
via Montereale 24, 3370, Pordenone

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 2, 3: 52-62

### CENNI DI EPIDEMIOLOGIA

L'allergia al pesce è, in termine di prevalenza, una delle otto principali allergie alimentari e la quarta, dopo uova, latte e crostacei, se si considerano solo le allergie ad alimenti di origine animale (1). L'esatta prevalenza dell'allergia al pesce non è conosciuta, in quanto mancano studi rigorosi di popolazione. Le prevalenze riportate sono variabili e oscillano dal 5% di studi basati su questionari (*self reported diagnosis*) allo 0.1% di studi in cui è stato eseguito il challenge (2). Dai vari studi, però, emergono delle significative differenze regionali e ciò sembra essere strettamente correlato alla quantità di pesce consumato. Come emerge dalla tabella 1, i paesi con un maggiore sviluppo costiero sono quelli in cui la prevalenza è più alta. Limitatamente all'Europa, lo 0.2% della popolazione adulta è riportata essere allergica al pesce (3). Portogallo, Spagna e Paesi scandinavi sono quelli in cui c'è un maggiore consumo di pesce (4), e la maggiore quota di allergie è generalmente riportata nei

paesi del nord Europa (5). In uno studio osservazionale prospettico condotto in Norvegia in una coorte di 3623 ragazzi, il 3% dei soggetti riportarono di soffrire

di allergia al pesce dai 2 anni di età (6). Una precoce sensibilizzazione al pesce è stata descritta anche in una coorte di bambini spagnola (7).

#### RIASSUNTO

##### Parole chiave e acronimi

- Allergia al pesce • parvalbumina • enolasi • aldolasi
- cross-reattività • sindrome sgombroide

*L'allergia al pesce ha una prevalenza stimata inferiore all'1% nella popolazione generale. Frequenze più elevate si riscontrano in Paesi costieri con maggior consumo di pesce. I tre allergeni principali sono rappresentati dalla parvalbumina (75-95%), dall' enolasi (13-70%) e dall' aldolasi (10-65%). La prima è una molecola di basso PM (10-12 kDa), molto stabile al calore e alla digestione peptica e presenta una elevata cross-reattività fra specie diverse, anche se sono state dimostrati epitopi specie-specifici nei salmonidi. La parvalbumina è maggiormente presente nel muscolo chiaro, rispetto al muscolo scuro. Enolasi e aldolasi sono molecole meno stabili e meno cross-reattive. Da quanto sopra ne deriva che pazienti allergici al pesce possono essere raggruppati in diversi cluster clinici di reattività, in base alla/e molecola/e verso cui sono sensibilizzati. La discreta identità strutturale tra le parvalbumine di pesce, anfibi e pollo, nonché tra le enolasi e aldolasi di pesce e di pollo, spiegano le reattività crociate tra pesce e anfibi e pesce e pollo (fish-chicken syndrome). Anche se attualmente sono disponibili numerosi estratti per la diagnostica, soprattutto per quella in vitro, è ancora limitato il numero delle molecole a disposizione per la diagnostica molecolare. È importante, infine, saper distinguere una vera allergia al pesce da reazioni avverse dovute ad altre cause allergiche e non, in particolare l'intossicazione sgombroide, i cui sintomi possono più facilmente mimare la reazione allergica.*



**Tabella 1**

**Studi epidemiologici sulla prevalenza dell'allergia al pesce in vari Paesi di vari continenti.**

Paese	Età della popolazione studiata	Numero di soggetti valutati	Percentuale di sensibilizzazione al pesce	Metodo di conferma	Autore
<b>ASIA</b>					
Cina	0-2	1604	0.21	SPT,FE,DBPCFC	Chen J 2012
Hong Kong	2-7	3677	0.25	SR, clinica	Leung TF 2009
Filippine	14-16	13989	2.29	Clinica	Kim J 2011
Taiwan	<3	813	0.49	Clinica, SPT, slgE, OFC	Wu TC 2012
	4-18	15169	0.49		
	Adulti	14036	1.17		
Tailandia	3-7	656	0.22	SPT, OFC, slgE	Lao-Araya M 2012
	14-16	2536	0.29	SPT, OFC, slgE	Connett GJ 2012
<b>EUROPA</b>					
Norvegia	0-2	3623	3.0	SR	Eggesbø M 1999
Svezia	0-4	2614	0.69	SR, slgE	Kul I 2008
UK	11	775	1.16	SPT, OFC, DBPCFC	Pereira B 2005
	15	757	1.19		
<b>AFRICA</b>					
Sud Africa	Adulti	594	7.0	SR, SPT, slgE	Jeebhay MF 2008
<b>AMERICA</b>					
Canada	Adulti	9667	0.10	SR, SPT, OFC, slgE, Clinica	Ben-Shoshan M 2010
USA	0-2	5429	0.30	SR, Clinica, SPT, slgE, OFC	Gupta RS 2010
	6-10	9911	0.50		
	14-18	10.514	0.60		
<b>OCEANIA</b>					
Australia	Pediatrici	154	5.6 (di pazienti con allergia alimentare)	SR,SPT,OFC	Turner P 2011

Studi epidemiologici sulla prevalenza dell'allergia al pesce in vari Paesi di vari continenti. SR= self reported; SPT= skin prick test; slgE= IgE specifiche; OFC= test di provocazione orale in aperto; DBPCFC= test di provocazione orale in doppio cieco controllato con placebo; FE= dieta di eliminazione. Tratto da Stephen JN, et al (2), modificato.



Tabella 2

Parvalbumine di diverse specie di pesci attualmente identificate

ORDINE	SORGENTE ALLERGENICA		ALLERGENE
CLUPEIFORMI	Aringa	Clupea harengus	Clu h 1*
	Sardina	Sardinops sagax	Sar sa 1*
CYPRINIFORMES	Carpa	Cyprinus carpio	Cyp c 1*
	Acciuga	Engraulis encrasicolus	Eng e 1
GAFIFORMES	Merluzzo dell'Atlantico	Gadus morhua	Gad m 1*
	Merluzzo del Baltico	Gadus callaria	Gad c 1*
	Nasello	Merluccius merluccius	Mer mr 1
	Merlano	Theragra chalcogramma	The ch 1
PERCIFORMES	Barramundi	Lates calcarifer	Lat c 1*
	Sgombro	Scomber scombrus	Sco s 1
	Pesce spada	Xiphias gladius	Xip g 1*
	Tonno	Thunnus albacares	Thu a 1*
PLEURONECTIFORMES	Rombo giallo	Lepidorhombus whiffiagonis	Lep w 1*
	Sogliola	Solea solea	Sol so 1
SALMONIFORMI	Salmerino	Salvelinus fontinalis	Sal f 1
	Trota	Onchorhynchus mykiss	Onc m 1*
	Salmone	Salmo salar	Sal s 1*
SCORPAENIFORMES	Scorfano	Sebastes marinus	Seb m 1*

\*= parvalbumine presenti nel sito [www.allergen.org](http://www.allergen.org). Tratto da Kuehn A et al (11), modificato.

### NOTE DI TASSONOMIA

Da un punto di vista tassonomico i pesci sono distinti in due grosse categorie: 1) pesci ossei (*Osteichthyes*) e 2) pesci cartilaginei (*Chondrichthyes*).

I pesci ossei sono il più ampio gruppo di tutti i vertebrati e ad esso appartengono 45 ordini e 435 famiglie. Essi hanno un cranio osseo, una vescica natatoria e in certe specie anche dei polmoni primitivi. Essi sono ulteriormente suddivisi

in *Actinopterygii*, comprendente la maggior parte dei pesci ossei, che hanno come caratteristica quello di avere pinne sostenute da raggi e in *Sarcopterygii*, che possiedono pinne carnose. Le specie eduli appartengono tutte agli *Actinopterygii*.

I pesci cartilaginei possiedono uno scheletro formato di cartilagine e sono divisi in due sottoclassi: 1) gli *Elasmobranchii*, a cui appartengono gli squali e i 2) *Batoidea*, che comprendono razze, torpedini e pesci sega.

Nonostante l'ampia biodiversità dei pesci, la stragrande maggioranza dei pesci eduli appartengono ai pesci ossei e in particolare agli *Actinopterygii*. Le specie più frequentemente consumate appartengono a pochi ordini: i *Salmoniformes* (salmone, trota, salmerini), i *Gadiformes* (merluzzo, nasello, merlano), i *Perciformes* (tonno, sgombro, barramundi), i *Clupeiformes* (arringa, sardina), i *Cypriniformes* (carpa, acciuga), i *Siluriformes* (pangasio e pesce-gatto), i *Pleuronectiformes* (sogliola e altri pesci piatti).

Da un punto di vista allergologico, l'allergia a pesce può essere dovuta alle loro carni, alle uova, al sangue e a prodotti di derivazione ittica come le gelatine. In questo capitolo verrà trattata in maniera più ampia e dettagliata l'allergia alla carne del pesce, mentre verrà riservato un breve capitolo finale alle altre forme di allergia.

### GLI ALLERGENI

I tre principali allergeni delle fibre muscolari del pesce sono la parvalbumina, l'aldolasi e l'enolasi.



### Parvalbumina

La parvalbumina del merluzzo (Gad c 1) è stato il primo allergene del pesce ad essere identificato (8). Successivamente sono state identificate le parvalbumine di altre varie specie di pesci e molte di queste sono descritte nel sito riportante la nomenclatura degli allergeni del WHO ([www.allergen.org](http://www.allergen.org)) (Tabella 2). Le parvalbumine, da un punto di vista filogenetico, appartengono a due linee distinte: la  $\alpha$ -parvalbumina e la  $\beta$ -parvalbumina. La prima è espressa soprattutto nella muscolatura di mammiferi e uccelli, la seconda nella muscolatura dei pesci ed è considerata un panallergene del pesce.

Le parvalbumine sono piccole proteine citosoliche di 107-110 aminoacidi e con PM di circa 10-12 kDa, altamente stabili al calore e alla degradazione proteasica, capaci di legare ioni  $Ca^{++}$  o ioni  $Mg^{++}$ , tramite dei *loop* della struttura proteica, chiamati *EF-hand motifs* (Figura 1).

Esse sono proteine deputate alla regolazione della concentrazione del calcio durante la fase di rilassamento muscolare. Le parvalbumine del pesce possiedono tre EF motifs (AB, CD e EF), dove solo i motivi CD e EF sono funzionali e legano 2 ioni  $Ca^{++}$  o  $Mg^{++}$ . Il legame degli ioni è importante per la stabilità della proteina e proteine deplete di ioni sono in grado di legare solo debolmente gli anticorpi di classe IgE (9,10). Sono state descritte diverse isoforme delle  $\beta$ -parvalbumine, ma le principali sono le  $\beta 1$ - e le  $\beta 2$ -parvalbumine le quali hanno un alto grado di identità strutturale (> 70%) nell'ambito della stessa specie

di pesce (11). Esiste anche una elevata identità strutturale tra parvalbumine appartenenti a diverse specie ittiche e ciò rende ragione della cross reattività IgE, dovuta alla presenza di epitopi altamente conservati, soprattutto nella regione legante gli ioni calcio. Ciò comporta che

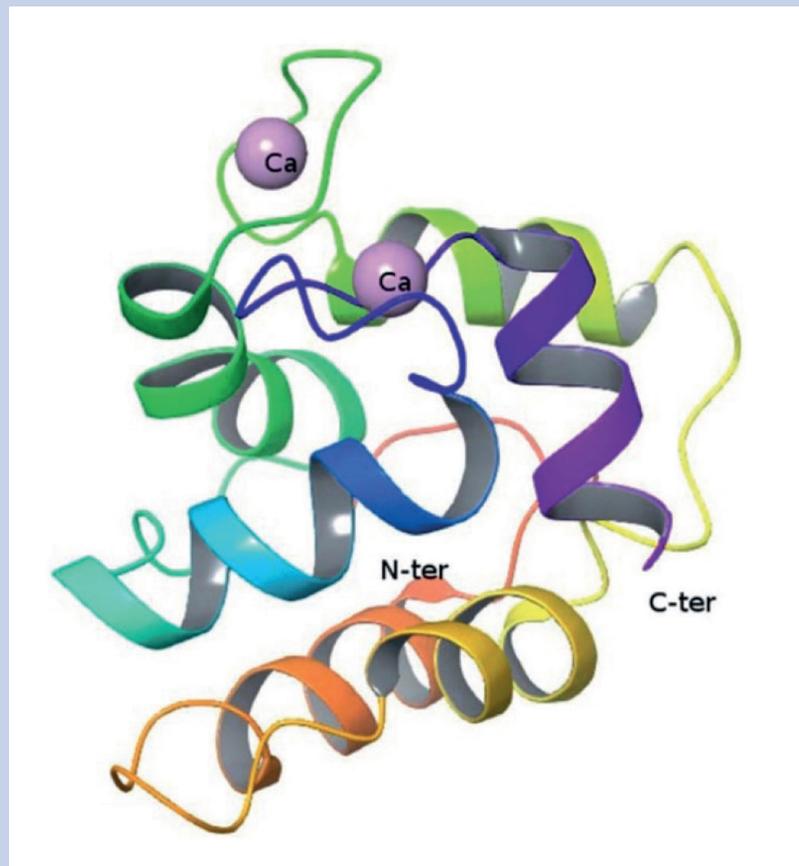
soggetti sensibilizzati primariamente ad una specie in genere presentano sintomi anche con molte altre specie.

Esistono alcuni soggetti, comunque, che reagiscono solo ad una specie o a poche limitate specie di pesce. La ragione di questa mono- od oligo-reattività



Figura 1

Struttura tridimensionale della parvalbumina del merluzzo (Gad m 1).



I due ioni  $Ca^{++}$  sono legati ai due EF-hand motifs funzionali (CD e EF).  
Tratto da Kuehn A et al. (11).



può trovare spiegazione dal fatto che tali soggetti sono sensibilizzati ad allergeni specie-specifici o a epitopi della parvalbumina specie-specifici. Mentre dei primi si tratterà in seguito, un esempio di epitopi specie-specifici della parvalbumina è stato dimostrato nei *Salmoniformes* (12,13).

Altro dato da tener presente è che il contenuto di parvalbumina può essere diverso tra le diverse specie di pesci e nell'ambito della stessa specie può essere differenziato in base al tipo di muscolo o alla parte del muscolo considerato. In genere i pesci di grosse dimensioni, come il tonno e il pesce spada, hanno meno parvalbumina (0.250 mg/g per il tonno e 0.742 mg/g per il pesce spada) in quanto possiedono una maggiore quantità di muscolo scuro (meno ricco di parvalbumina), rispetto ai pesci di piccola taglia (2mg/g per il merluzzo, fino a 11 mg/g per alcune specie asia-

tiche) in cui prevale il muscolo chiaro, più ricco di parvalbumina. Il muscolo chiaro, infatti è particolarmente chiamato in causa nei movimenti brevi e veloci, tipici dei pesci a piccola taglia, mentre il muscolo scuro nei movimenti più lenti e tipici dei pesci a grossa taglia che viaggiano a velocità costante (14).

Ciò comporta che nel muscolo chiaro ci sia una maggiore quantità di parvalbumina, necessaria a legare velocemente gli ioni  $Ca^{++}$  nella fase di rilassamento muscolare per poi rilasciarlo nella fase di contrazione. Nell'ambito della stessa specie, inoltre, il contenuto di parvalbumina è maggiore nel muscolo dorsale, rispetto al ventrale e nella parte rostrale, rispetto alla parte caudale (15).

Quanto sopra può spiegare come da un lato alcuni pesci, come tonno e pesce spada, siano meno sensibilizzanti di altri (16) e dall'altro come in alcuni soggetti sensibilizzati alla parvalbumina gli stessi

possano essere tollerati.

L'  $\alpha$ -parvalbumina è predominante nei pesci cartilaginei e rappresenta l'allergene di maggiore importanza nell'allergia a questa tipologia di pesci, che, comunque, sono assunti meno frequentemente rispetto ai pesci ossei. Lo smeriglio o vitello di mare (*Lamna nasus*) è la specie più frequentemente consumata alle nostre latitudini. L'identità aminoacidica tra  $\alpha$ -parvalbumina dei pescecani e la  $\alpha$ -parvalbumina di altri pesci cartilaginei, come pure tra la  $\alpha$ -parvalbumina e la  $\beta$ -parvalbumina di pesci ossei come la carpa, il merluzzo e il salmone, è inferiore al 50%, il che rende ragione della limitata cross-reattività fra le varie specie. E' interessante notare, d'altra parte, come ci sia maggiore identità strutturale con l'  $\alpha$ -parvalbumina degli anfibi (63-76%), dei rettili (56-69%) e degli uccelli (54-71%) (2) e ciò può spiegare reazioni crociate tra pesci e queste altre carni animali.

### **Enolasi e Aldolasi**

La  $\beta$ -aldolasi, proteina di 50 kDa, e la fruttosio-difosfato aldolasi, proteina di 40 kDa, sono state descritte per la prima volta come allergeni dei pesci nel 2013 da Kuehn e coll.(17). Nella casistica valutata da tale gruppo, che comprendeva soggetti con sensibilizzazioni a merluzzo, salmone e tonno, il 63% risultava positivo alla enolasi e il 50% alla aldolasi, risultando, quindi, tali allergeni degli allergeni maggiori del pesce, anche se studi successivi danno evidenziate prevalenze diverse in differenti pesci. Sorensen e coll (18), infatti hanno evidenziate positività per enolasi e aldolasi



rispettivamente del 70% e del 65% nel merluzzo, del 15% e del 30% nel salmone, e del 20% e del 10% nello sgombro. Questi dati dimostrano una minore cross-reattività tra le enolasi e le aldolasi delle diverse specie ittiche rispetto alla cross-reattività tra le parvalbumine. La limitata cross-reattività fra le enolasi e le aldolasi è stata anche dimostrata in una serie di soggetti monosensibilizzati al merluzzo (19).

Enolasi e aldolasi sono meno stabili al calore rispetto alle parvalbumine e sebbene ancora presenti nel pesce cotto, lo sono a livelli decisamente più bassi rispetto a quelli riscontrati nel pesce crudo (17,20).

### **Collagene**

Il collagene è formato da 3 catene polipeptidiche, di cui due sono rappresentate dalle sub unità alfa ( $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , ciascuna di 110 kDa) e una dalla sub unità beta di 210 kDa. Uno studio europeo ha riportato una percentuale di sensibilizzazione in circa il 20% dei soggetti valutati (17),

anche se non era chiaramente dimostrata la rilevanza clinica. Un recente studio condotto in Giappone ha rilevato una sensibilizzazione al collagene del pesce in circa il 30% dei soggetti studiati (21). Nello stesso studio è stata rilevata anche una alta percentuale di cross-reattività (87-98%) tra il collagene dello sgombro e collagene derivante da altri 22 tipi di pesce.

Reattività al collagene sono attribuibili anche nel caso di allergia alle gelatine di pesce. Le gelatine sono un prodotto eterogeneo, ottenuto dalla estrazione acida del collagene, seguito da idrolisi chimica. La potenza allergenica delle gelatine non è ancora ben nota e in letteratura i casi di allergia alle gelatine sono riportati come *case report* e in uno solo è stata riscontrata una severa anafilassi, dopo l'assunzione di parecchi grammi di gelatina di pesce (22).

### **Altri allergeni**

Altri allergeni minori sono stati descritti come possibile causa di allergia al pesce, anche se essi sono descritti in casi ane-

dottici e non ci sono studi su casistiche più ampie che ne descrivano la prevalenza. Tra questi sono riportati la triosiofosfato isomerasi- beta, molecola di 28 kDa identificata in un caso di allergia alla sogliola, in uno di allergia al latticino e in un caso di allergia al pesce spada (23,24,25), la gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi, molecola di 38.5kDa, identificata in un caso di allergia al latticino (24) e la piruvato- kinasi, molecola di 57 kDa, identificata in un caso di allergia al pesce spada (25).

### LA CLINICA

La clinica delle reazioni allergiche al pesce è simile a quella di altre allergie alimentari e può oscillare da reazioni più lievi (sindrome orale allergica) fino ad arrivare a gravi reazioni sistemiche, caratterizzate da orticaria, sintomi respiratori, gastrointestinali e cardiocircolatori.

Negli addetti alla lavorazione e manipolazione del pesce sono frequenti sintomi cutanei (orticaria da contatto) e sintomi respiratori (rinite e/o asma). È importante rilevare come la parvalbumina, il principale allergene del pesce, sia stato rilevato in elevate concentrazioni nell'atmosfera di ambienti in cui viene lavorato il pesce (8) e come in tali situazioni la sensibilizzazione possa avvenire per via inalatoria (26) ed estrinsecarsi clinicamente come rinite e asma professionali.

I soggetti con allergia al pesce sono stati classificati da Kuehn e coll (17) in tre differenti cluster, in base alla reattività alle parvalbumine di salmone, tonno e





merluzzo, con ripercussioni anche sul piano clinico. Il Cluster di tipo I, il più frequente, (58.1%) è caratterizzato dalla positività IgE alle parvalbumine di tutte e tre le specie considerate. Tali soggetti presentano sintomi dopo ingestione di vari tipi di pesce. Il cluster II (14.5%) è caratterizzato dalla risposta alla sola parvalbumina di salmone, in cui verosimilmente le IgE sono rivolte ad epitopi specie-specifici per i salmonidi. La maggioranza di questi pazienti hanno sintomi solo in seguito ad ingestione di salmonidi, anche se in alcuni casi possono presentare sintomi con altri tipi di pesci per contemporanea sensibilizzazione ad allergeni diversi dalla parvalbumina. Il cluster di tipo III (27.4%) presenta

negatività per le parvalbumine e positività per enolasi e/o aldolasi. I soggetti appartenenti a tale cluster possono essere mono ovvero oligo-responsivi alle diverse specie di pesce e ciò trova giustificazione dalla minore cross-reattività fra enolasi e aldolasi delle diverse specie, come in precedenza riportato.

#### Reazioni crociate con altri alimenti

Possibili reazioni crociate fra pesce e anfibi, legate alla cross-reattività fra le parvalbumine delle due specie animali, è già nota da tempo (27). Più recentemente è stata dimostrata una possibile cross reattività tra pesce e pollo (28), inizialmente attribuita alla sola cross-reattività fra le parvalbumine. Kuehn a

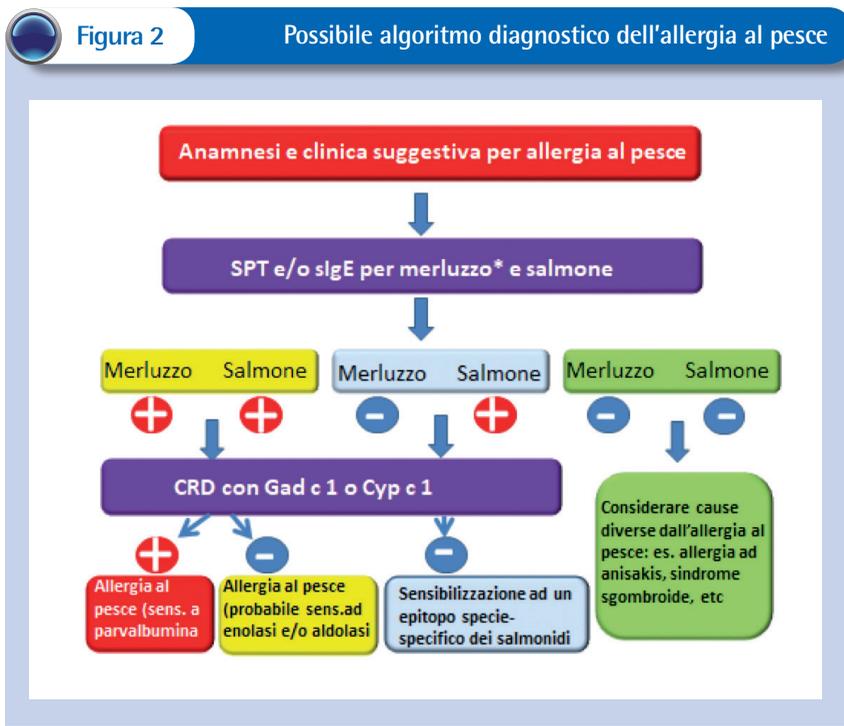
coll (20), in una casistica di 29 soggetti con contemporanea reazione a pesce e a pollo (*fish-chicken allergy*), hanno dimostrato come responsabile di tale reazione crociata non sia solo la parvalbumina, ma anche l' aldolasi e l'enolasi, in quanto allergeni presenti sia nel pesce che nella carni bianche. In soggetti con allergia contemporanea al pesce e al pollo la percentuale di reattività IgE a parvalbumina, enolasi e aldolasi è risultata rispettivamente del 69%, 72% e 83%. Lo stesso gruppo, in esperimenti di cross-inibizione, ha dimostrato come in alcuni casi, per tutti e tre gli allergeni, l'inibitore più efficace fosse rappresentato dal pesce e in altri dalla carne di pollo. Ciò può trovare spiegazione dal fatto che nei primi il sensibilizzante primario sia stato il pesce e nei secondi la carne di pollo.

Altro dato interessante emerso dallo studio di Kuehn e coll. (20) è che, mentre nella carne di pollo cruda enolasi e aldolasi sono presenti uniformemente in tutte le zone testate, nella carne cotta risultano ancora presenti nel petto, ma non nella cosce e nelle ali; la parvalbumina, invece, sembra prevalere nelle cosce e nelle ali. Tutto ciò può avere una implicazione pratica nella tollerabilità di alcune parti del pollo, rispetto ad altre, in soggetti sensibilizzati.

Sono stati segnalati, infine, casi di contemporanea allergia a pesce, pollo e crostacei. In questo caso è stato ipotizzato che l'allergene in causa possa essere la catena leggera della miosina-1 (MLC-1) (29), molecola co-presente nelle tre specie.

Figura 2

Possibile algoritmo diagnostico dell'allergia al pesce





**LA DIAGNOSI**

Come nelle altre forme di allergia alimentare, la diagnostica si avvale dei test in vivo (prick test) e dei test in vitro (dosaggio IgE specifiche con estratti e con molecole ricombinanti).

Per quanto riguarda la diagnostica con estratti, sia in vivo che in vitro, è bene utilizzare pesci con alto contenuto in carne bianca (es merluzzo o carpa) e in contemporanea un salmonide (es salmone o trota). Se dovesse risultare positivo solo il test con il salmone è probabile che ci si trovi di fronte a uno dei casi in cui la risposta IgE è rivolta verso uno degli epitopi specifici per salmonidi. Ciò può essere confermato dalla storia clinica e/o dal *challenge* orale.

Purtroppo per quanto riguarda la diagnostica molecolare, attualmente si dispone solo di due parvalbumine: Gad c 1, parvalbumina del merluzzo (*Gadus morhua*) e Cyp c 1, parvalbumina della carpa (*Cyprinus carpio*). Non ci sono a disposizione molecole di enolasi e aldolasi, per cui la loro presenza è ipotizzata in caso di positività per estratto e negatività del test per le parvalbumine.

In caso permanga un dubbio diagnostico dopo l'esecuzione di test in vivo e in vitro, si procede con il challenge orale. Quest'ultimo test è importante in caso di sospetta sensibilizzazione ad uno degli epitopi della parvalbumina specifici per i salmonidi. In tal caso si testeranno uno o più pesci appartenenti a famiglie diverse dai salmonidi. Se il test risulterà negativo, l'ipotesi sarà confermata e il paziente potrà riassumere il pesce appartenente a famiglia diverse da quelle dei salmonidi.

**Figura 3** Cause di reazione avversa al pesce, che entrano in diagnosi differenziale con l'allergia al pesce



Un esempio di possibile algoritmo diagnostico è riportato nella figura 2.

E' importante ricordare, comunque, che varie possono esser le cause di reazione avversa al pesce, sia di origine allergica che non (Figura 3), che devono entrare in diagnosi differenziale.

In particolare fra le cause allergiche, diverse dalla classica allergia al pesce, vanno considerate possibili allergie ad Anisakis o ad altre sostanze inquinanti (es. latex). Fra le reazioni di natura non allergica, oltre ad intossicazioni su base chimica (metalli pesanti, etc) e alle tossinfezioni da agenti infettivi contaminanti (*Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio vulnificus*) un posto rilevante lo riveste l'intossica-

zione sgombroide (30, 31).

Essa è determinata da consumo di pesce non ben conservato in cui la proliferazione di batteri contenuti nel tubo intestinale o nelle branchie dei pesci favorisce la produzione di sostanze tossiche resistenti al calore, fra le quali, la principale è l'istamina, ma altre amine vasoattive, quali la putrescina, la cadaverina, la sgombrotossina possono essere chiamate in causa. L'istidina-decarbossilasi dei batteri agisce direttamente sull'istidina del muscolo del pesce generando istamina, la quale viene ingerita generando la sintomatologia tipica della sindrome. In genere i pesci più frequentemente chiamati in causa sono quelli delle famiglie dei *Scombridae* e *Scomberesocidae*,



che comprendono tonno, sgombro (da cui il nome), pesce azzurro, acciughe, arringhe. Il pesce interessato può acquisire un gusto amaro e pepato, anche se spesso non presenta sensibili alterazioni al gusto. La quantità di istamina presente può essere valutata con appositi test. Negli USA il limite massimo permesso è di 50 mg/kg e da 100 a 200 mg/kg in Europa. La sintomatologia in genere è benigna, inizia 10'-30' dopo l'ingestione e si risolve entro le 24 ore. Essa può mimare quella della reazione allergica. Gli elementi che la possono differenziare da quest'ultima sono che più commensali possono presentare gli stessi sintomi, che in genere le manifestazioni cutanee sono date da *flushing* facciali o diffusi al resto del corpo, invece di reazioni orticarioidi pruriginose, che i sintomi intestinali sono quasi sempre presenti e predominanti e che spesso sono presenti cefalea e palpitazioni.

Altre tossine prodotte in alcuni tipi di pesce e in alcune condizioni particolari, quali la tetrodotossina, neutotossine (saxitossina e sui derivati), la ciguatossina, possono essere chiamate in causa in particolari tipi di reazioni avverse al pesce non allergiche, ma tali sindromi sono rare e in genere non interessano l'Europa.

### ALLERGIA A COMPONENTI DEL PESCE DIVERSI DALLA CARNE

#### *Allergia alle uova del pesce*

Seppure rari, sono stati descritti casi di allergia alle uova del pesce (caviale, bottarga, etc). In tal caso l'allergene è diverso

da quello della carne e pazienti allergici alle uova tollerano la carne e viceversa. Gli allergeni in causa sono vitellogenine (glicoproteine ad alto peso molecolare, > 150 kDa) appartenenti alla famiglia delle *Lipid Transfer Proteins*. Studi su casi di allergia alle uova di salmonidi hanno identificato una reattività IgE verso frammenti di vitellogenina di 35 kDa, formati da 2 subunità di 18 e 16 kDa. Tale allergene è stato denominato Onc k 5 (32). E' stata dimostrata la reattività crociata tra allergeni di uova di diverse specie di pesce, ma non tra uova di pesce e di volatili (1).

#### *Allergia alle gelatine di pesce*

Per quanto riguarda gli allergeni in causa si rimanda a quanto già riportato nel sottocapitolo della reattività al collagene. Prodotti contenenti gelatina di pesce possono trovarsi in vari prodotti alimentari (bevande, dolci), prodotti farmaceutici (compresse, rivestimenti di capsule), prodotti biologici (vaccini, immunoterapie allergene specifiche sublinguali). Non è ancora chiaro se pazienti allergici alla carne del pesce possano avere reazioni avverse in seguito ad assunzione contenenti prodotti a base di gelatina, per possibile contaminazione con allergeni specifici della carne. Per questo, allo stato attuale delle conoscenze, si consiglia di dare a tali pazienti delle indicazioni di tipo cautelativo.

#### *Allergia al sangue di pesce*

Derivati del sangue del pesce sono usati nell'industria alimentare come additivi, ma essi non sembrano avere importanza sul piano allergologico.

Allergeni derivanti dal sangue del pe-

sce sembrano, invece, avere un ruolo in alcuni casi di asma professionale (aeroallergeni derivanti dalla aerosolizzazione di proteine del sangue) in soggetti adetti alla lavorazione del pesce. E' stato suggerito che l'allergene in causa possa essere una sieralbumina, ma ciò non ha trovato ancora conferma sperimentale.

### CONCLUSIONI

L'allergia al pesce ha una prevalenza stimata inferiore all'1% nella popolazione generale. Frequenze più elevate si riscontrano in Paesi costieri con maggior consumo di pesce. I tre allergeni principali sono rappresentati dalle parvalbumine, enolasi e aldolasi. Le prime prestano una elevata cross-reattività fra specie diverse, anche se sono stati dimostrati epitopi specie-specifici nei salmonidi. Enolasi e aldolasi sono molecole meno stabili e meno cross-reattive. Da ciò ne deriva la presenza di diversi *cluster* clinici di reattività. La discreta identità strutturale tra le parvalbumine di pesce, anfibio e pollo, nonché tra le enolasi e aldolasi di pesce e di pollo, giustificano le reattività crociate tra pesce e anfibio e pesce e pollo (*fish-chicken syndrome*).

Sono attualmente disponibili numerosi estratti per la diagnostica, soprattutto per quella in vitro, mentre è ancora limitato il numero delle molecole a disposizione per la diagnostica molecolare. E' importante saper distinguere una vera allergia al pesce da reazioni avverse dovute ad altre cause allergiche e non, in particolare l'intossicazione sgombroide, i cui sintomi possono più facilmente mimare la reazione allergica



## Bibliografia

1. Poulsen LK, Morisset M, Kuehn A. Allergy to fish. In Matricardi P et al- EAACI Molecular Allergology user's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27: (suppl23): 103-8.
2. Stephen JN, Sharp MF, Ruethers et al. Allergenicity of bony and cartilaginous fish-molecular and immunological properties. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 300-12.
3. Burnei PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014; 69:365-71.
4. Pascual CY, Reche M, Fiandor A, et al. Fish allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:573-9.
5. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*; 69:992-1007.
6. Eggesb M, Halvorsen R, Tambs K, et al. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunology* 2009;20:686-92.
7. Crespo JF, Pascual C, Vallecillo A, et al. Sensitization to inhalant allergens in children diagnosed with food hypersensitivity. *Allergy Proc* 1995; 16:494-501.
8. Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46:258-71.
9. Khuen A, Swoboda I, Arumugam K, et al. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014; 5:179.
10. Bugajska-Schretter A, Grote M, Vangelista L, et al. Purification, biochemical, and immunological characterisation of a major food allergen: different immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound forms of carp parvalbumin. *Gut* 2000; 46:661-9.
11. Khuen A, Poulsen LK, Morisset M. Parvalbumins. In Matricardi P et al- EAACI Molecular Allergology user's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27: (suppl23): 2018-13.
12. Kuhen A, Hutt-Kempf E, Hilger C, et al. Clinical monosensitivity to salmonid fish linked to specific IgE epitopes on salmon and trout beta-parvalbumins. *Allergy* 2011; 66:299-301.
13. Perez-Gordo M, Lin J, Bardina L, et al. Epitope mapping of Atlantic salmon major allergen by peptide microarray immunoassay. *Int Arch Allergy Immun*, 2012; 157:31-40.
14. Tsukamoto K. The role of the red and white muscles during swimming of the yellowtail. *Nippon Suisan Gakkaishi* 1984; 50:2015-30.
15. Kobayashi Y, Yang T, Yu Cheng-Tao, et al. Quantification of major allergen parvalbumin in 22 species of fish by SDS-Page. *Food Chemistry* 2016; 194:345-53.
16. Kobayashi A, Kobayashi Y, Shiomi K. Fish allergy in patients with parvalbumin-specific Immunoglobulin E depends on parvalbumin content rather than molecular differences in the protein among fish species. *Bios Biotech Biochem*, 2016; 80:2018-21.
17. Kuehn, A, Hilger C, Lehnert-Weber C, et al. identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and new allergens. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:811-22.
18. Sorensen M, Kuehn A, Mills ENC, et al. Cross-reactivity in fish allergy. A double-blind placebo-controlled food trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:1170-72.
19. Kuhen A, Hutt-Kempf E, Hilger C, et al. Correlation of clinical monosensitivity to cod with specific IgE to enolase and aldolase. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:670-71.
20. Kuhen A, Codreanu-Morel F, Lehnert-Weber C, et al. Cross-reactivity to fish and chicken meat- a new clinical syndrome. *Allergy* 2016; 71:1772-81.
21. Kobayashi Y, Akiyama H, Hige J, et al. Fish collagen is an important panallergen in the Japanese population. *Allergy* 2016; 71:720-3.
22. Kuehn A, Hilger C, Henthies F. Anaphylaxis provoked by ingestion of marshmallows containing fish gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 708-9.
23. Perez-Gordo M, Vargas CP, Cases B, et al. New allergen involved in a case of allergy to Solea solea, common sole. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:352-3.
24. Gonzales-Mancebo E, Gandolfo-Cano M, Mohedano-Vincente E, et al. Identification of a novel protein allergen in Mediterranean silver side fish. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014: 113:114-121.
25. Valverde-Monge M, Pastor-Vargas C, Rodriguez del Rio P, et al. Anaphylaxis by exclusive allergy to swordfish and identification of a new fish allergen. *Ped Allergy Immunol* 2018; 29:563-5.
26. Lopata AL, Jaebhai MF. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;



Bibliografia

13: 288-97.

27. Hilger C, Thill LK, Grigioni F, et al. IgE antibodies of fish allergic patients cross-react with frog parvalbumin. *Allergy* 2004; 59:653-60.

28. González-de Olano D, Bartolomé B, Maroto AS, et al. Asthma after chicken consumption due to cross-reactivity between

fish and chicken parvalbumin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22:227-8.

29. Hemmer W, Klug C, Swoboda I. Update on the bird-egg syndrome and genuine poultry meat allergy. *Allergo J Int* 2016; 25:68-75.

30. Bahna SL. Non every seafood "allergy" is allergy! *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117:458- 61.

31. Ridolo E, Martignago I, Senna GE, et al. Scombroid syndrome: it seems to be fish allergy but... it isn't. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16:516-21.

32. Perez-Gordo M, Sanchez-Garcia S, Cases B, et al. Identification of vitellogenin as an allergen in Beluga caviar allergy. *Allergy* 2008; 63:479-80.



**Lofarma**

**IN THE WORLD**

Headquarters

**ITALY**

Affiliates

**GERMANY**

**PORTUGAL**

**SPAIN**

**GREECE**

**HUNGARY**

**ALBANIA**

**KOREA**

**RUSSIA**

**MEXICO**

**SWITZERLAND**





# Esofagite eosinofila e asma allergico: esiste un legame?

Antonella Cianferoni, MD, PhD

Associate Professor of Pediatrics, Division of Allergy and Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania, Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 2-3: 63-76

### INTRODUZIONE

L'esofagite eosinofila (EoE) è la più comune tra le malattie eosinofile del sistema gastrointestinale (EGID); è definita dalla presenza di almeno 15 eosinofili per high power field (eos/HPF) in almeno una biopsia con l'iper eosinofilia limitata all'esofago (1). La EoE fino a metà degli anni 90' era considerata una malattia rara, ma oggi negli USA, Europa ed Australia ha un'incidenza simile a quella di malattie infiammatorie intestinali come il morbo di Crohn(2).

Molti elementi accomunano la EoE ad altre malattie atopiche, quali asma, rinite allergica ed eczema, definite come quelle patologie in cui, da parte del paziente, vi è una tendenza a produrre anticorpi appartenenti alle immunoglobuline di classe E (IgE) verso componenti proteiche (allergeni) presenti in sostanze comunemente diffuse nell'aeroambiente (pollini) ovvero in alcuni particolari alimenti (3)(Figura A).

Nella maggioranza dei casi l'EoE è infatti una malattia cronico recidivante atopica; essa presenta frequenti

co-morbidity con altre patologie atopiche ed è molto probabilmente scatenata dalla esposizione ad allergeni di origine alimentare, innescando un processo flogistico di tipo T Helper 2 (Th2) (1). Nel presente articolo si

descrivono in particolare gli elementi che accomunano l'EoE all'asma e quelli che distinguono al contrario le due patologie, in termini di epidemiologia, patogenesi ed opzioni terapeutiche (Figura 1).

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- esofagite eosinofila (EoE) • high power field (HPF) • asma • T helper 2 (Th2)
- endoscopie (EGD) • fibrosi e stenosi esofagee • occlusione del bolo alimentare
- farmaci biologici.

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia cronica del sistema gastrointestinale, definita dalla presenza di una infiltrazione eosinofila limitata all'epitelio esofageo. Nei paesi ad alto sviluppo industriale ha un'incidenza simile a quella di malattie infiammatorie intestinali e può colpire sia soggetti in età pediatrica che adulti. Se non trattata la EoE può progredire nella sua gravità e tradursi in fibrosi e disfunzione esofagea. Diversi elementi accomunano la EoE ad altre malattie atopiche, quali asma, rinite allergica e dermatite atopica, in cui una risposta infiammatoria di tipo T Helper 2 verso componenti proteiche (allergeni) presenti in sostanze comunemente diffuse nell'aeroambiente (pollini) ovvero in alcuni particolari alimenti, gioca un ruolo importante. Ci sono evidenze che sembrano supportare l'ipotesi che la EoE possa anche essere il risultato di una complicanza dell'immunoterapia orale per alimenti o più recentemente dell'immunoterapia sublinguale per allergie respiratorie. In questo articolo si descrive in particolare i paralleli tra EoE ed asma in termini di epidemiologia, patogenesi ed opzioni terapeutiche, sottolineando gli elementi distintivi e quelli in comune tra le due patologie.



### EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Sia l'asma che la EoE sono malattie che colpiscono sia soggetti in età pediatrica che adulti e registrano la massima prevalenza nel mondo occidentale (2).

Entrambe hanno registrato rapidi aumenti di incidenza nell'arco di un paio di decenni, suggerendo la presenza di fattori ambientali di rischio comune tra le due patologie (4).

Esistono comunque differenze sostanziali nell'epidemiologia delle due malat-

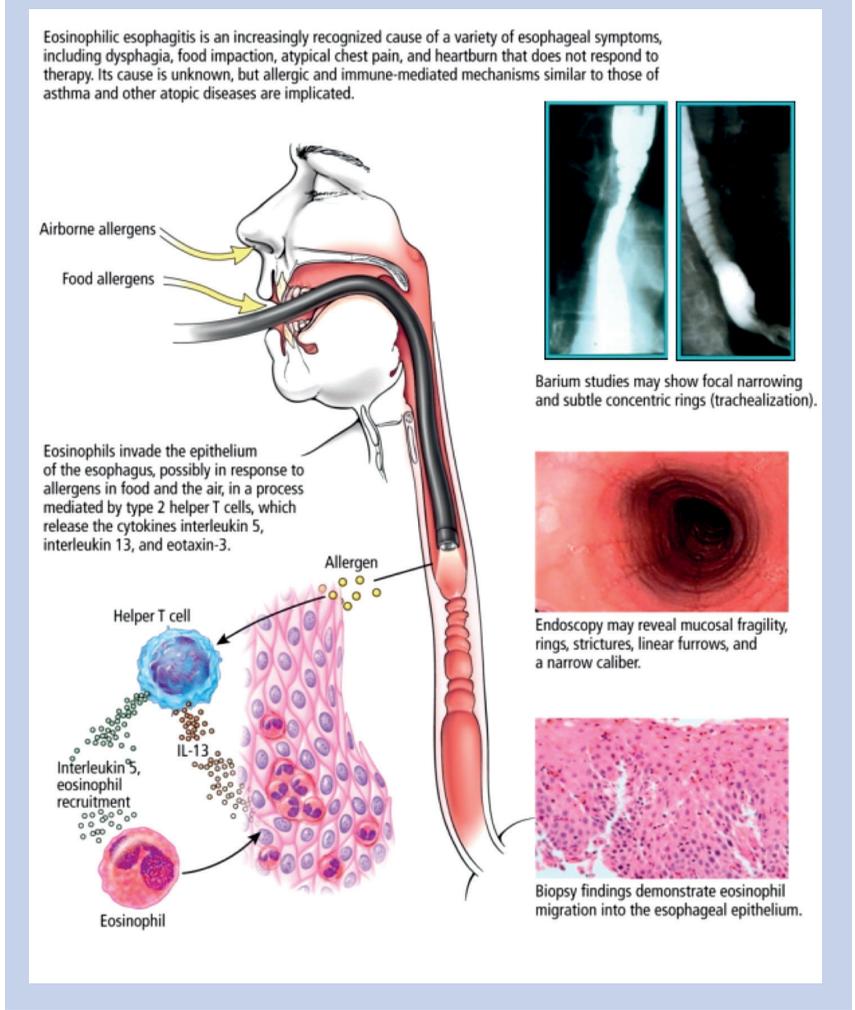
tie: l'asma è molto più comune dell'EoE e nei paesi altamente industrializzati la sua incidenza ha avuto un picco negli anni 90' per poi ridursi seppur lentamente, mentre l'incidenza della EoE è ancora in crescita (2, 4), molto probabilmente perché nel frattempo sono migliorate le potenzialità diagnostiche.

L'asma è una delle malattie non trasmissibili più comuni e colpisce circa l'8% della popolazione, mentre l'EoE presenta un'incidenza di gran lunga inferiore compresa tra 0.01 e 0.09%, con una prevalenza di 0.02% nei soggetti in età pediatrica e 0.048% negli adulti che vivono nei paesi ad alta prevalenza quali l'Europa Occidentale, il Nord America e l'Australia. In Asia la prevalenza e l'incidenza sembrano di entità minore, anche in paesi come il Giappone, i cui abitanti seguono uno stile di vita simile a quello europeo occidentale e si attestano intorno allo 0.01-0.34 per 100,000 abitanti (2, 4).

Un altro elemento distintivo tra asma e EoE è la distribuzione razziale. In uno studio epidemiologico effettuato negli USA, su 7000 pazienti affetti da EoE la maggioranza era di origine caucasica (89.3%) e solo una minoranza era afro-americana (6.1%) o asiatica (5.6%). L'asma invece negli USA è più diffusa tra gli afro-americani rispetto ai caucasici, suggerendo che componenti genetiche diversamente espresse in razze diverse giocano un ruolo nella patogenesi delle due malattie (5) (Figura 2).

A differenza dell'asma che è più comune nei maschi in età pediatrica e nelle femmine in età adulta (3), l'EoE è più frequente nei maschi indipendentemente

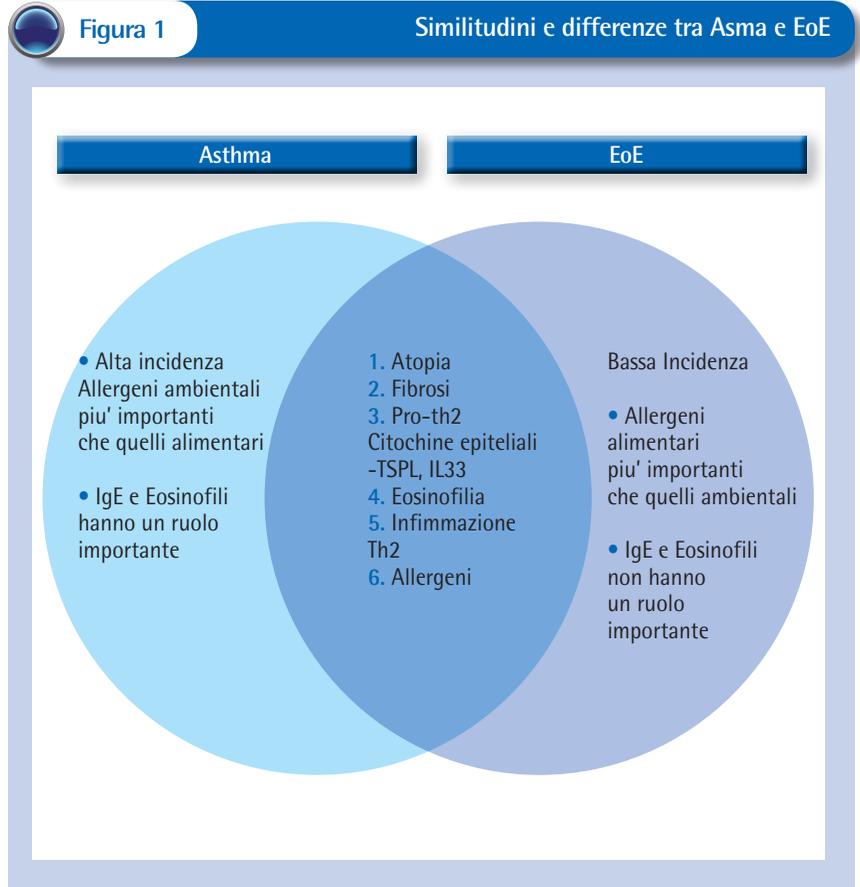
**Figura A** Caratteristiche della EoE





dall'età con una stimata prevalenza nel genere maschile del 53.8 per 100,000 abitanti rispetto al 20.1 nel genere femminile.

L'assetto genetico sembra un fattore in grado di incidere maggiormente nella EoE rispetto all'asma. Infatti nell' EoE uno dei maggiori fattori di rischio di sviluppare la malattia è costituito dalla presenza di un familiare che ne è affetto; avere per es. un fratello con EoE fa aumentare di 40 volte il rischio di svilupparla. Al contrario un fratello affetto da asma raddoppia solo il rischio rispetto alla popolazione generale (6). L'importanza dell'assetto genetico nello sviluppo della EoE è confermata dal fatto che più stretto è il legame familiare con la persona affetta da EoE, maggiore è il rischio di sviluppare la malattia nei congiunti. I gemelli monozigotici hanno infatti un rischio 800 volte maggiore della popolazione generale e 17 volte superiore rispetto a fratelli (5, 6). Pur essendo la predisposizione genetica un fattore importante nell'aumentare il rischio di sviluppare la EoE, non bisogna dimenticare che anche fattori ambientali possono contribuire ad aumentare il rischio. Infatti nell'EoE solo il 41% dei gemelli identici (che quindi hanno lo stesso patrimonio genetico) sviluppano entrambi EoE, al contrario i fraterni gemelli (che hanno un patrimonio genetico uguale a fratelli nati in tempi diversi) hanno un rischio quasi 10 volte superiore a quello dei fratelli non gemelli. Questi dati supportano l'ipotesi che fattori ambientali a cui i bambini sono esposti in utero ovvero nei primi anni di vita, possono svolgere un ruolo cruciale nel favorire



lo sviluppo della malattia, in soggetti comunque geneticamente predisposti (6). Non stupisce quindi che l' EoE, come l'asma e l'atopia, sia correlata ad eventi accaduti durante la gravidanza e in epoca perinatale, quali la febbre della madre, un parto prematuro, un parto cesario, l'uso di antibiotici e antiacidi nei primi mesi di vita del bambino (7). Come nel caso dell'asma, la EoE è frequentemente associata ad una diatesi atopica (3). E' stato osservato che percentuali fino al 90% (43-93%) dei

pazienti con EoE, manifestano nel contempo altre malattie atopiche quali asma, eczema, allergie alimentari IgE mediate e/o rinite allergica, mentre nella popolazione generale la prevalenza di atopia è di circa il 20% (3). Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato, seppur in una piccola percentuale di pazienti, che la EoE potrebbe essere il terminale della marcia atopica iniziata nel periodo infantile con l'eczema e seguita poi con lo sviluppo di una allergia alimentare e/o asma allergico (8).



### PATOGENESI

Negli ultimi 10 anni si sono fatti significativi progressi nella comprensione della patogenesi dell'EoE, che sembra avere molti elementi in comune con la patogenesi dell'asma (9).

**1) *l'infiammazione osservata nell'esofago dei pazienti affetti da EoE è una tipica flogosi atopica con un fenotipo di tipo T helper 2 (Th2), del tutto simile a quello dell'asma.***

Il processo flogistico alla base della EoE osservato sia in modelli animali che nell'uomo è caratterizzato dalla presenza

non solo di eosinofili ma anche di altre cellule del sistema immunitario quali mastociti, invariant natural killer cells (iNKTs), basofili, linfociti, linfociti innati di tipo2 (ILC2) e un milieu di mediatori tipici dell'infiammazione di tipo atopico quali eotassina-3, RANTES, TSLP (linfopoietina timica stromale), e varie interleuchine quali IL-25, IL-33, IL-5, IL-4 e IL-13 (10). Come anche nel caso dell'asma, tra i mediatori ricordati poco prima, la interleuchina IL-13 sembra rivestire un ruolo particolarmente rilevante (10-12)(Figura 3).

Esistono però alcune differenze rispetto all'asma. Per es. gli eosinofili, il cui aumento numerico rappresenta il parametro d'elezione per la diagnosi di EoE e il suo follow-up, non sembrano svolgere un ruolo patogenetico fondamentale dal momento che fino ad ora l'uso di anticorpi umanizzati specifici contro l'IL-5 (Reslizumab e Mepolizumab) si sono dimostrati incapaci di ridurre significativamente i sintomi o l'infiammazione locale di tipo Th2, mentre gli stessi risultano efficaci per il trattamento dell'asma di tipo eosinofilo (13, 14).

E' quindi probabile che altre cellule quali i linfociti T, i mastociti, le cellule iNKTs, i basofili, i linfociti ILC2 concorrano ad indurre un aumento della infiammazione locale e quindi un farmaco, per essere efficace nel controllare la EoE, dovrebbe esprimere un effetto inibitorio su alcuni di questi elementi cellulari o sui fattori da loro prodotti.

**2) *L'epitelio esofageo nell'EoE come quello respiratorio nell'asma, ha un ruolo centrale nell'indurre il sistema immunitario***

*a produrre una risposta infiammatoria locale di tipo Th2.*

Sia nell'EoE che nell'asma, l'epitelio produce aumentate quantità di citochine epiteliali quali TSLP, IL-33 e IL-25 che sono considerate forti promotrici dell'infiammazione locale allergica (10, 15). In particolare la TSLP, una citochina epiteliale, è coinvolta nell'induzione di una flogosi atopica dal momento che promuove una risposta effettrice di tipo Th2, e non regolatoria, nei confronti di antigeni specifici (15). Il coinvolgimento della TSLP nella patogenesi della EoE, come di molte malattie atopiche inclusa l'asma, è stato dimostrato sia in esperimenti in modelli animali che in studi genetici su campioni biologici umani (15). In aggiunta, nell'asma come nell'EoE, si osserva un'aumentata permeabilità della barriera epiteliale dell'esofago con conseguente aumento assorbimento di antigeni ovvero allergeni, in questo modo favorendo un contatto diretto degli stessi con il sistema immunitario (9).

Nei pazienti affetti da EoE, a differenza di quanto osservato nei pazienti asmatici, sono stati osservati dei difetti molecolari dei geni coinvolti nella omeostasi epiteliale [desmoglein 1 (DSG1), calpaina 14 (CAPN14) e serine protease inhibitor (SPINK-5)] che finiscono per compromettere la struttura del tratto esofageo e quindi la sua integrità, suggerendo che tali difetti specifici del tessuto epiteliale esofageo possono contribuire a predisporre i soggetti a questo tipo di patologia (9).

Una volta che si instaura l'infiammazione di tipo Th2, citochine come

#### Figura 2

##### Chi è a rischio di sviluppare la EoE

- Bambini e adulti
- Abitanti dell'Europa, Usa e Australia
- Maschi
- Caucasici
- Atopici
- Soggetti con familiari di primo grado affetti da EoE
- Soggetti con allergia alimentare, anche pregressa
- Soggetti trattati con immunoterapia orale (sia per allergeni alimentari che ambientali)
- Soggetti con certe malattie genetiche
- Bambini trattati in età infantile con antibiotico o antiacidi
- Bambini nati da madre che ha avuto la febbre in gravidanza



l'IL-13 sono in grado di provocare la diminuzione di molecole (DSG1 e Filaggrina[FLG]), essenziali per il mantenimento dell'ancoraggio delle cellule epiteliali, ovvero di attivare proteasi come CAPN14 che danneggiano ulteriormente l'epitelio. In questo modo si crea così un circolo vizioso che favorisce l'ingresso di agenti esterni (antigeni e allergeni) e conseguentemente l'instaurarsi di una risposta immunitaria effettrice nei loro confronti (9)

**3)** *L'infiammazione cronica porta allo sviluppo di cicatrici e fibrosi nell'esofago che sono la causa dello sviluppo di stenosi irreversibili.*

Un'altra caratteristica in comune tra EoE e asma è costituita dal fatto che se non opportunamente curate, esse tendono a progredire verso un fenotipo fibrotico in associazione con la presenza di molecole profibrotiche (Lysyl oxidase, a collagen cross-linking enzyme, TGF- $\beta$ , VCAM-1 (16). Lo sviluppo di fibrosi costituisce il rischio patologico più grave dell'EoE, rischio che si cerca giustappunto di prevenire con l'adozione di una appropriata terapia. Nei pazienti adulti affetti da EoE la fibrosi rappresenta la causa più comune dell'occlusione esofagea del bolo alimentare, e tale arresto del cibo nell'esofago deve essere poi rimosso chirurgicamente. Molti di questi pazienti si devono infatti sottoporre 2-3 volte l'anno a dilatazione meccanica dell'esofago per potersi alimentare (10).

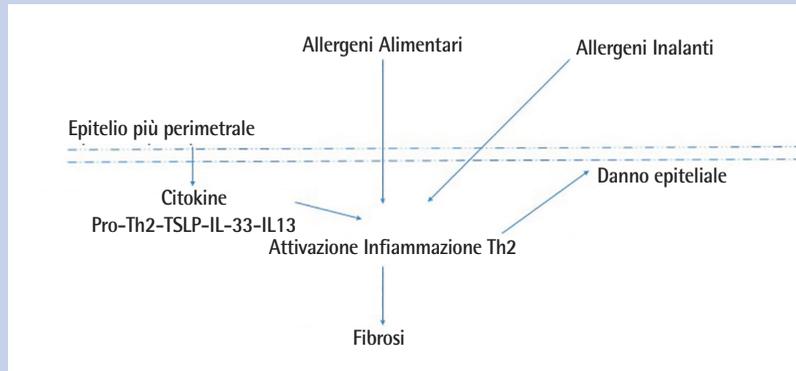
**4)** *Come per l'asma allergico e le malattie atopiche, anche per l'EoE l'infiammazione è scatenata dal contatto con allergeni.*

Mentre nell'asma allergico la causa è da ricercarsi, nella maggioranza dei casi,



Figura 3

Patogenesi dell'EoE



ad una esposizione prolungata a sostanze naturali presenti nell'aeroambiente (pollini, acari, epitelii di animali...), nel caso della EoE la causa scatenante può anche essere di origine alimentare. I *triggers* alimentari della EoE seguono il postulato di Koch's secondo il quale il presunto allergene alimentare responsabile della patologia, quando rimosso deve associarsi in modo riproducibile alla risoluzione dell'infiammazione e, all'opposto, quando reintrodotta, deve determinare lo scatenamento della stessa (17). A differenza dell'asma in cui gli allergeni ambientali ne inducono lo sviluppo mediante un meccanismo IgE-mediato, il processo con cui gli alimenti inducono la EoE non è del tutto noto; le IgE specifiche però non sembrano essere importanti. Infatti se si attua una dieta di eliminazione basandosi sulla determinazione nel siero delle IgE specifiche per alimenti ovvero sulla positività a skin prick test, nel migliore dei casi si osserva solo una parziale risoluzione dell'EoE

(13% negli adulti e meno del 30% in età pediatrica) (17, 18). Questa osservazione sembra in linea con la dimostrazione della inefficacia di una terapia basata sull'impiego di anticorpi monoclonali umanizzati come l'Omalizumab (specifici verso le IgE umane) (9). Sono in corso studi per capire se altri isotipi anticorpali, per es. anticorpi IgG4 specifici per alimenti possono svolgere un ruolo causale. Livelli elevati di tali anticorpi sono stati rilevati durante la fase attiva dell'EoE ma essi sembrano essere più associati all'alimento assunto nella dieta che non al fatto che l'alimento possa essere la reale causa dell'EoE (18). Il nostro gruppo ha dimostrato come i linfociti T e le cellule note come iNKTs, siano in grado di reagire alle proteine (linfociti T) e ai grassi (iNKTs) contenuti nel latte, contribuendo a favorire, nei soggetti con EoE, un'infiammazione di tipo Th2 (19, 20). Si sta quindi ipotizzando che siano le cellule e non gli anticorpi, responsabi-



li dello scatenamento dei sintomi dell'EoE, con una reazione di tipo tardivo simile a quella che si osserva nella dermatite da contatto (9). Secondo questa ipotesi gli allergeni alimentari sembrano svolgere un ruolo solo nella fase iniziale, ruolo comunque legato al fatto che l'epitelio esofageo dei soggetti con EoE è più permeabile. Questo innescherebbe poi la produzione di citochine pro-atopiche come TSLP e IL33 che a loro volta favorirebbero l'interazione dell'allergene con i linfociti T, determinando conseguentemente la loro attivazione in senso Th2 (9).

Secondo alcuni autori anche nella EoE come nell'asma allergico gli aeroallergeni (in particolare pollini) potrebbero rivestire un ruolo nel favorire lo sviluppo di una reazione infiammatoria. Anche se le conoscenze a tale riguardo non sono ancora conclusive, alcuni studi mostrano come la diagnosi di EoE sia più rara in inverno quando i granuli pollinici sono pressoché assenti nell'ambiente, mentre un lieve incremento degli eosinofili nell'esofago è stato registrato durante la stagione pollinica, in pazienti con rinite allergica (9). Sono stati poi descritti casi di completa remissione della EoE una volta terminata la stagione pollinica (9). Il nostro gruppo ha in parte confermato questa ipotesi, osservando che una piccola percentuale della coorte di pazienti affetti da EoE presentava sintomi unicamente associati alla variazione del numero di granuli pollinici o della quantità di altri allergeni inalanti (21). Non è da escludere la possibilità che l'ingestione involontaria di pollini e il loro deposito in sede locale

possa contribuire in qualche modo ad aumentare la produzione delle citochine ed altri mediatori come osservato in seguito all'ingestione di particolari alimenti contenenti allergeni cross-reattivi, e quindi questo vada ad aggiungersi alle altre possibili cause dello scatenamento della EoE (9). Infine, seppur in rari casi, si è osservato che l'immunoterapia orale o sublinguale in pazienti affetti da allergie ad allergeni alimentari o inalanti (pollini) può accentuare i sintomi della EoE, se non addirittura causare la stessa (9). E' possibile che, almeno nel caso di allergeni inalanti, l'induzione di EoE possa essere legata al dosaggio, forse troppo elevato, dell'allergene impiegato nella immunoterapia sublinguale oppure possa essere pre-esistente ma non diagnosticata (30,31).

Data l'ampio uso dell'immunoterapia orale (alimenti, OIT) ovvero sublinguale (allergeni inalanti) e la rarità dei casi riportati, un ruolo causale dell'immunoterapia nell'EoE necessita di ulteriori conferme.

### DIAGNOSI

Come si fa la diagnosi e il *follow up* dell'EoE?

La diagnosi come il *follow-up* dell'EoE si effettuano per via endoscopica: la presenza di almeno 15 eos/hpf in almeno una biopsia esofagea del paziente induce il sospetto di EoE.

### SINTOMI

Si può avere una definitiva conferma della EoE se il paziente manifesta anche

sintomi cronici di disfunzioni e/o fibrosi esofagee. La EoE colpisce soggetti di ogni età, ma mostra manifestazioni sintomatologiche diverse in rapporto alla durata della malattia (Figura 4).

I pazienti in età pediatrica sono per lo più nelle fasi iniziali della malattia, essendo l'infiammazione esofagea ancora in una fase acuta e la fibrosi lieve o assente. In questo gruppo di pazienti, la diagnosi di EoE rimane difficile e può non essere diagnosticata per anni perché spesso i sintomi sono quelli aspecifici quali vomito, reflusso, dolori addominali, nausea, tosse post prandiale, disturbi dell'alimentazione e rifiuto di certi alimenti (22). Negli adolescenti e negli adulti la diagnosi di EoE è invece meno complicata perché i sintomi sono più specifici e più gravi quali: una fibrosi marcata, disfagia, occlusione esofagea del bolo alimentare, odinofagia e stenosi esofagee, tutti causati dalla perdita di elasticità dell'esofago (23).

E' quindi evidente quanto sia importante identificare precocemente la malattia e intervenire di conseguenza con l'adozione di una opportuna terapia. In questo modo oltre a bloccare il progredire della malattia e ridurre la durata ed i sintomi con un significativo miglioramento della qualità della vita dei pazienti, si eviterebbe loro il rischio di sviluppare disordini psicologici, in particolare reazioni di tipo psico-somatico.

Il rischio di sviluppare stenosi, il sintomo più grave della EoE, è proporzionale al numero di anni in cui la malattia seppur presente, non è stata diagnosticata (23). Uno studio su 379 pazienti con EoE ha mostrato come l'aspetto en-



doscopico dell'esofago dei pazienti più giovani fosse più comunemente di tipo infiammatorio con la presenza soprattutto di solchi ed essudati, mentre quello dei pazienti più anziani presentasse più comunemente un aspetto di tipo fibro-stenosico con presenza di anelli. L'indagine endoscopica e istopatologica rimangono quindi fondamentali per una corretta diagnosi come per il follow up della malattia (24).

Come abbiamo sottolineato in precedenza l'EoE è una malattia cronica recidivante che insorge lentamente nel tempo. Con l'avanzare dei sintomi molti pazienti sviluppano comportamenti compensatori, quali la prolungata ma-

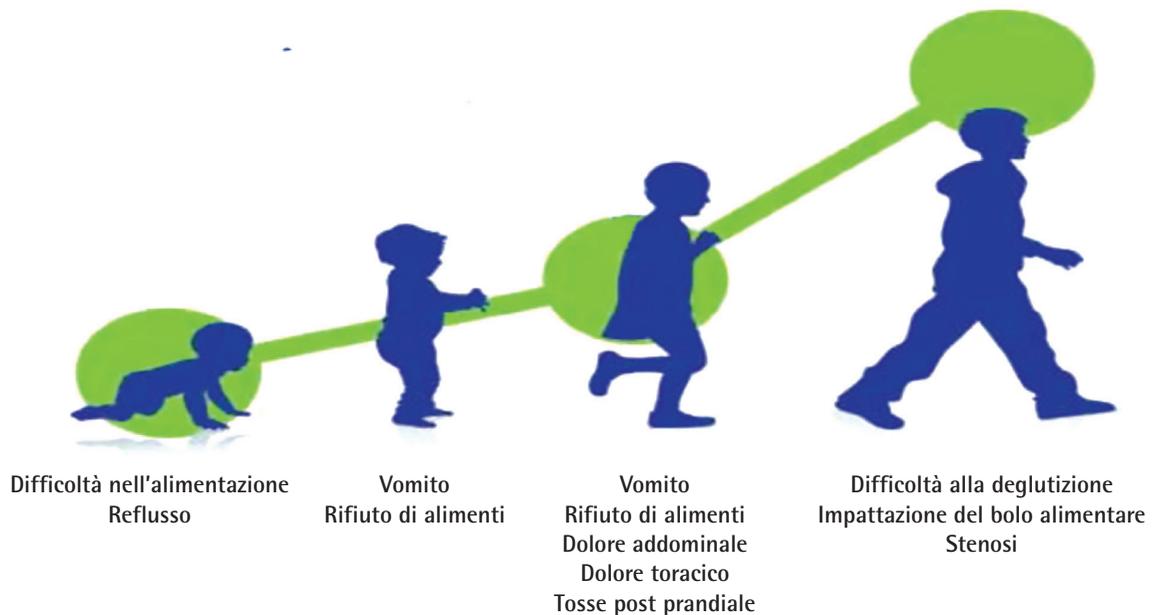
sticazione degli alimenti, l'uso di salse e bevande per favorire la deglutizione, una dieta basata sull'ingestione di alimenti morbidi come latticini, minestre, o farinacei e l'eliminazione di alimenti difficili alla deglutizione come bistecca, carne e verdure crude con conseguente riduzione della percezione della malattia. Paradossalmente una volta che si sviluppa la fibrosi i pazienti si sentono meglio proprio perché possono adottare i suddetti comportamenti compensatori che inducono un beneficio temporaneo, prima poi che la EoE progredendo nel suo peggioramento venga percepita dagli stessi pazienti come invalidante (17, 24). Visto che nella fase iniziale, quando

l'infiammazione causata dalla malattia è ancora reversibile ma i sintomi attribuibili alla EoE difficili da riconoscere, è importante sottoporre il paziente con sospetta EoE a domande specifiche in modo da individuare il più precocemente possibile i sintomi tipici dell'EoE e, in aggiunta cercare di capire se inconsciamente il paziente stia già adottando comportamenti compensatori (22, 23). Limitarsi a chiedere al paziente se ha problemi a deglutire non è sufficiente; allo stesso vanno rivolte domande mirate come: se vomita spesso, tossisce dopo pranzo, ha difficoltà ad alimentarsi, c'è un rifiuto ad assumere certi cibi, ha bisogno di masticare a lungo gli alimen-



Figura 4

Sintomi dell'EoE





ti, quando sia stata l'ultima volta che ha mangiato una bistecca, ha bisogno di bere ad ogni pasto, quanto tempo impiega a mangiare (22, 23). Queste domande dovrebbero essere fatte routinariamente come screening in soggetti a rischio di EoE quali soggetti atopici, in trattamento con immunoterapie orale con alimenti (OIT) o sublinguale con allergeni inalanti (SLIT) ovvero che abbiano familiari affetti da EoE.

### ENDOSCOPIE (EGD)

Normalmente l'esofago è privo di eosinofili e quindi, quando se ne riscontra la presenza, essi sono per definizione patologici, non solo di EoE ma anche di altre patologie (i.e. reflusso gastroesofageo e altre patologie eosinofile gastrointestinali), ragion per cui si rende necessario un ulteriore approfondimento clinico (22, 23). Il paziente quindi dovrebbe essere sottoposto ad almeno 4-5 biopsie possibilmente a livello dell'esofago prossimale, distale e medio, perchè la malattia ha spesso una distribuzione disomogenea (*patchy*). Gli eosinofili nella EoE sono per lo più intraepiteliali, ma possono presentarsi anche isolati o organizzati in ascessi. Se si vuole poi escludere che il paziente sia affetto da una patologia eosinofila gastro-intestinale più diffusa (Non-EoE, EGID) è consigliabile sottoporre il paziente a biopsie anche dello stomaco e del duodeno.

Come ricordato prima, sebbene la presenza di almeno 15eos/hpf, in almeno una biopsia, può essere utile a rivelare un sospetto di EoE, studi su coorti più

estese di pazienti suggeriscono che altri elementi della biopsia possono aiutare la diagnosi quali iperplasia della membrana basilare, spazi intracellulari dilatati e fibrosi della lamina propria.

La biopsia è indispensabile perché spesso, specialmente nei bambini, si può avere un'endoscopia normale ma biopsie patologiche. Quando presenti, i segni macroscopici di infiammazione e fibrosi si presentano come placche, solchi, anelli, essudati, aree di fragilità della mucosa. Esiste uno *score* validato per quantificare l'aspetto patologico dell'endoscopia chiamato EREFS (*Essudates-Rings-Edema-Furrows-Strictures*) e la loro severità riportata come assente (0), Lieve (1), moderata-severa (2) (25).

Ulteriori studi sono in corso per sviluppare tecniche meno invasive in grado di valutare la distensibilità dell'esofago ovvero metodi per identificare dei marker periferici che possano in qualche modo predire l'efficacia o meno di una terapia (23).

L'efficacia della terapia al momento viene monitorata con EGD e biopsie, perchè la correlazione con i sintomi e altri marker nel sangue periferico come numero di eosinofili, dei loro progenitori e altri mediatori non è sufficientemente sensibile e specifica (2, 24, 25).

### TERAPIE

#### **Come si può curare la EoE?**

Sulla base delle più recenti *Consensus Guidelines* le opzioni terapeutiche riconosciute come le più accettabili si basano sull'impiego di 3 diversi tipi di terapia: farmaci, dieta o dilatazione meccanica. Più recentemente è stato

introdotto l'uso di farmaci biologici, inizialmente impiegati con successo per la terapia di altre patologie, inclusa l'asma. Qualsiasi trattamento venga scelto, la sua durata deve continuare per anni e spesso per tutta la vita in quanto la malattia ha un andamento cronico recidivante, anche nei pazienti in età pediatrica. Data la tendenza dei pazienti a voler interrompere il trattamento una volta che i sintomi sono migliorati, ogni sospensione del trattamento deve essere attentamente monitorata mediante endoscopie per evitare recidive ovvero sviluppo di fibrosi, visto che i sintomi nella fase iniziale sono spesso meno percepiti rispetto al livello di infiammazione (22-24).

#### **a) Terapia Farmacologica**

La terapia farmacologica dell'EoE al momento si basa sull'uso degli inibitori della pompa (PPI), o steroidi per sopprimere l'infiammazione. Molti studi sono in corso per valutare l'efficacia terapeutica di alcuni farmaci biologici.

#### ***Inibitori della pompa***

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono il gruppo di farmaci più efficace nell'inibire la secrezione gastrica dello stomaco, e sono ampiamente usati nel trattamento dell'ulcera gastrica e reflusso gastroesofageo (18, 25)(Tabella 1).

Anche se alcuni studi epidemiologici hanno suggerito che i PPI possono indurre malattie quali Alzameir, nefropatie, ed altre malattie, una correlazione stretta non è mai stata dimostrata e al momento i PPI sono quindi considerati sicuri anche per un uso a lungo termine



(16,18, 25)

Il loro meccanismo di azione è legato alla loro capacità di sopprimere la produzione acida dello stomaco, dal momento che bloccano in maniera irreversibile l'enzima H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase, che rilascia gli ioni di H<sup>+</sup> nello stomaco causandone la sua acidità. Ad alti dosaggi i PPI sono anche in grado di inibire l'infiammazione di tipo Th2 bloccando l'eotassina (fattore chemiotattico ed attivante per gli eosinofili) e Stat6 (involved in transducing signals from extracellular cytokines).

E' noto che l'acidità può danneggiare la barriera mucosale compresa quella esofagea, favorendo la penetrazione di antigeni e di conseguenza l'infiammazione atopica.

Nell'asma la concomitante presenza di un reflusso gastroesofageo può indurre nel paziente sintomi cronici che lo rendono non responsivo alla terapia steroidea; in questi casi l'uso di PPI insieme ad una terapia steroidea risulta sufficientemente efficace (22-24). Nell'EoE i PPI sono considerati farmaci di prima linea specialmente per le forme lievi e moderate e nel 20-50% dei pazienti la loro somministrazione ha indotto un beneficio clinico sia nei bambini che negli adulti. Anche se le recenti linee guida internazionali (AGREE), lasciano libertà al medico di scegliere la terapia che ritengono più appropriata per il paziente, una monoterapia basata sui PPI è considerata da molti come più accettabile sia per la praticità che per i ridotti effetti collaterali conseguenti alla loro somministrazione (22-24). Nel trattamento dell'EoE, i PPI vengono



Tabella 1

Terapia farmacologica

	Nome farmaco	Dosaggi	Max dose
INIBITORI POMPA	Omeprazole	1 mg/kg due volte al di'	40mg due volte al di'
	Lansoprazole	1 mg/kg due volte al di'	60 mg una volta al di'
	Esomeprazole	1 mg/kg una volta al giorno	40 mg una volta al giorno
STEROIDI	Fluticasone	220 mcg due volte al di'	880 due volte al di'
	Budesonide	1 mg una volta al giorno	2 mg due volte al giorno
	Orali	1 mg/kg due volte al di'	30 mg due volte al di'

comunemente usati ad alti dosaggi, ma non è ancora chiaro se in questo caso la loro azione sia riconducibile solo alla loro capacità di inibire l'acidità gastrica ovvero alla loro proprietà antinfiammatoria oppure, più probabilmente, ad entrambi gli effetti. L'effetto dei PPI sulla soppressione dell'insulto acido a livello della mucosa esofagea è certamente un fattore importante perchè favorisce il ripristino dell'integrità dell'epitelio esofageo e limita l'ingresso degli allergeni e conseguentemente il contatto di questi con il sistema immunitario e sua possibile attivazione in senso Th2.

L'impiego degli alti dosaggi si renderebbe invece necessario per ottimizzare la proprietà anti-infiammatoria dei PPI, in questo modo contribuendo a migliorare l'effetto terapeutico.

In caso di sospensione della somministrazione dei PPI i pazienti, nella quasi totalità, sviluppano presto recidive,

confermando quindi l'importanza di trattamenti a lungo termine dei pazienti affetti da questa patologia (22-24).

Se i PPI, quando somministrati come unica terapia, falliscono nel controllare l'infiammazione o comunque non sono in grado di indurre nel paziente remissioni significative della patologia, è necessario associare ad essi una adeguata terapia steroidea ovvero una specifica dieta.

**Steroidi**

Gli steroidi sono i farmaci più potenti in grado di controllare l'infiammazione atopica e rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento dell'asma persistente lieve e moderata (25). Steroidi sistemici sono attualmente i farmaci più usati insieme al salbutamolo per il trattamento di asma acuto (Tabella 1).

Gli steroidi, in particolare quelli somministrati per via orale (metilprednisolone) sono molto efficaci anche nell'EoE



inducendo una rapida remissione dell'infiammazione esofagea e un significativo miglioramento clinico (23-25, 27), ma indicati però in quei pazienti non responsivi ai PPI.

Come in tutte le patologie allergiche croniche gli steroidi sistemici, ampiamente usati per il trattamento dell'asma acuto, non sono indicati nel trattamento a lungo termine dell'EoE, a causa dei noti effetti collaterali. La loro somministrazione deve essere limitata al trattamento dei casi più gravi di EoE, che necessitano una remissione rapida dei sintomi quali disfagia grave, inabilità ad alimentarsi, vomito protratto e significativa perdita di peso. C'è però da tener presente che una volta sospesa la terapia, l'infiammazione con i relativi sintomi si possono ripresentare nei pazienti entro pochi mesi.

Recentemente è stata introdotta, per il momento solo in Europa una terapia dell'EoE basata sull'impiego per via orale di corticosteroidi (Budenoside) normalmente somministrati per via inalatoria. Negli Usa tale formulazione non ha ancora ottenuto l'approvazione dell'FDA e i corticosteroidi inalatori sono usati *off label* anche per il trattamento dell'EoE. Questa terapia, comunemente impiegata per il trattamento dell'asma, si è dimostrata altrettanto efficace nella cura dell'EoE dimostrandosi in grado di indurre una remissione dei sintomi in una elevata percentuale (50-90%) di pazienti per molti dei quali non si è reso necessario associare al trattamento steroideo una dieta particolarmente restrittiva (22-24).

Occorre sottolineare che la popolazione

pediatrica affetta ad EoE e in fase di terapia steroidea, deve essere sottoposta a opportuni monitoraggi dei relativi parametri di crescita, specialmente se la terapia è usata per il contemporaneo trattamento di altre patologie quali asma, rinite allergica e dermatite atopica. Una volta indotta remissione istologica, come dimostrata dall'endoscopia, si possono fare tentativi di riduzione della dose di steroidi, ma ogni cambiamento di terapia deve essere seguito da EGD per confermare la permanenza del miglioramento clinico (22-24).

### **b) Dieta**

L'impiego di un approccio terapeutico basato sulla adozione di una dieta dovrebbe essere sempre preferita all'impiego di una terapia steroidea.

Esistono numerose evidenze che dimostrano come l'adozione di diete elementari o di eliminazione sia sufficientemente efficace nel controllare i sintomi e l'infiammazione eosinofila indotta dalla EoE. L'approccio più comunemente adottato è la cosiddetta dieta empirica (SFED) che si basa sulla eliminazione dei sei alimenti (latte, grano, uova, soia/legumi, pesci/crostacei, noci/noccioline o SFED) più frequentemente riconosciuti come possibile causa di EoE. In diverse studi si è osservato che questa dieta è in grado di indurre una remissione della patologia in una percentuale significativa (intorno al 70%) dei pazienti, siano essi in età pediatrica o adulti (26) (Tabella 2).

Questi studi hanno però anche dimostrato che dopo la reintroduzione dei singoli alimenti, la maggior parte dei

pazienti sviluppa sintomi, in particolare in seguito alla assunzione di 1-2 alimenti, per lo più latte e grano (dieta nota come TFED). Sulla base di queste osservazioni sono stati eseguiti ulteriori studi che si sono dimostrati altrettanto soddisfacenti (con miglioramenti tra il 50 ed il 65%), pur avendo i pazienti seguito una dieta (nota come FFED) basata sulla eliminazione di 4 degli alimenti principali (latte, grano uova, soia/legumi). Più recentemente sono state introdotte strategie dietetiche note come *step down* che prevedono di iniziare la terapia con una dieta di eliminazione dei 6 alimenti principali per poi reintrodurli gradatamente fino trovare la dieta efficace meno restrittiva or *step up* che invece inizia con una dieta minimamente restrittiva che si basa solo sulla eliminazione di latte o di latte e grano, per poi introdurre man mano altri alimenti fino a trovare la dieta più tollerata dal paziente (22-24, 26). Quest'ultima (*step up*) sembra essere preferibile visto che comporta un minor numero di indagini endoscopiche ed avendo al contempo un miglior livello di applicabilità. Altre diete di eliminazione basate sulla determinazione dei livelli di IgE specifiche o tramite skin prick tests (SPTs) verso una serie di alimenti ovvero sulla base di reazioni ritardate all'*atopy patch test* con alimenti (APT) sono state usate. Questi tipi di dieta sono stati però soppiantati dall'impiego di diete elementari basate sull'assunzione esclusiva di miscele di aminoacidi, che si sono rivelate particolarmente efficaci nella normalizzazione delle biopsie nella quasi totalità dei casi (26). Le diete elementari sono però



Tabella 2

Terapia dietetica dell'EoE

	Cibi eliminati	Efficacia	Uso
<b>Elementare</b>	Tutti • formule di aminoacidi sono la sola fonte di alimenti	90-95%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indurre remissione in soggetto con patologia grave resistente ad altre forme di trattamento</li> <li>• Per fare diagnosi di allergia alimentare</li> </ul>
<b>SFED</b>	Latte, grano, uovo, soia, pesci, crostacei, nociolini, frutti col guscio	70%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usata nell'adulto e dal medico non allergologo</li> </ul>
<b>FFED</b>	Latte, grano, uovo, soia	50-60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al momento forse la dieta piu' usata</li> </ul>
<b>TFED</b>	Latte, grano	35-65% dei casi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il suo uso sta crescendo per la possibilita' di uso a lungo termine e richiede meno endoscopie</li> </ul>
<b>1 alimento</b>	Latte	30-60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molto frequente in pediatria</li> </ul>

SFED=Six Food Elimination Diet, FFED= Four Food Elimination Diet, TFED=Two Food Elimination Diet

difficili da seguire per periodi lunghi a causa dell'impatto fortemente negativo sulla qualità di vita del paziente, la scarsa palatabilità, la necessità di usare l'ausilio di sonde gastriche per raggiungere un volume adeguato, il costo elevato e l'eventuale presenza di problemi nell'alimentazione, come più facilmente riscontrabile nei bambini. Pertanto le diete elementari vanno usate solo in casi selezionati di particolare gravità, non responsivi alle altre forme terapeutiche o come approccio sperimentale in caso di dilemmi diagnostici. Per esempio si possono usare in un soggetto in cui ripetute diete empiriche hanno riportato risultati contrastanti e si ha bisogno di creare una base di remissione senza assunzione di alimenti potenzialmente causa dei

sintomi per poi reinserirli in maniera sequenziale per verificarne la loro tollerabilità oppure in quei soggetti con un vomito intrattabile ed intolleranti ad alcun tipo di alimentazione orale che necessitano quindi di un apporto nutrizionale adeguato.

Ogni cambiamento attuato nella dieta seguita per il trattamento della EoE deve essere però monitorato mediante un'endoscopia da effettuarsi dopo 8-12 settimane dalla adozione della stessa, per confermare il livello di remissione in atto della malattia. Una dieta efficace dovrebbe mirare a mantenere un' eosinofilia a livelli <10-15 eos/hpf. Può essere inoltre di aiuto per i pazienti che seguono una dieta di eliminazione, il supporto di un nutrizionista per evitare

il rischio di incorrere in deficit nutrizionali e allo stesso tempo per mantenere un peso adeguato. I vantaggi della dieta rispetto agli steroidi consistono nell'assenza del rischio di effetti collaterali associabili all'uso degli stessi soprattutto se assunti per tempi prolungati da pazienti in età pediatrica (26).

L'impiego di una terapia basata sulla desensibilizzazione orale agli alimenti, dimostratasi a volte efficace nel trattamento delle malattie IgE-mediate (OTT), deve essere attentamente valutata dal momento che uno dei possibili rischi della desensibilizzazione orale per allergie alimentari IgE mediate è proprio quello di favorire l'insorgenza di EoE (27, 28).

Al contrario l'impiego di una desensibi-



lizzazione epicutanea agli alimenti causa di EoE, è stata praticata con successo dal nostro gruppo almeno in quei pazienti in cui il latte sembrava svolgere un ruolo determinante nello sviluppo della EoE. Si tratta però di uno studio pilota in cui si è arruolato un numero limitato di pazienti (NCT02579876 clinical trial.gov). Si ipotizza che l'impiego della via epicutanea possa risultare di beneficio perché by-passando l'esofago, come normalmente accade in seguito alla assunzione degli alimenti per la classica via orale, favorirebbe l'attivazione di una risposta immunitaria di tipo regolatorio (29).

### c) Farmaci biologici

Le terapie per l'EoE di cui abbiamo finora discusso, seppur spesso sufficientemente efficaci, sono comunque piuttosto aspecifiche e, spesso, difficili da seguire per periodi prolungati di tempo. Inoltre va ricordato che una certa percentuale di soggetti affetti da EoE (10-30% a seconda degli studi) è non reponsiva ad ognuna delle terapie finora prese in considerazione. Sono quindi in corso diversi trial clinici basati sull'impiego di farmaci biologici (anticorpi monoclonali umanizzati verso specifici target), alcuni dei quali sembrano costituire una valida opzione terapeutica, soprattutto per quei pazienti che non traggono beneficio da quelle più tradizionali probabilmente anche perché affetti da patologie atopiche multiple. I farmaci biologici in studio per il trattamento dell'EoE sono già approvati dalle Autorità sanitarie o in fase di valutazione sperimentale per la terapia dell'asma (12, 32).

### Anticorpi anti-recettore dell'IL-4/IL-13

L'impiego dell'anticorpo anti-recettore IL-4/IL-13 (Dupilumab), già da tempo in uso per il trattamento dell'asma eosinofilo o allergico e nella dermatite atopica, si è dimostrato in grado di esprimere un significativo effetto terapeutico sia nel controllo dei sintomi che nella riduzione dell'eosinofilia in pazienti affetti da EoE (33). NCT03633617 clinical trial.gov).

### Anticorpi anti-interleuchina 13 (IL-13)

L'anti-IL13 (RPC4046), un anticorpo che blocca entrambi i recettori per l'IL-13 (IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2), è stato somministrato a pazienti adulti affetti da EoE, dimostrando una significativa riduzione dell'eosinofilia e della gravità dei sintomi (31). Un altro anticorpo umanizzato anti-IL-13 (QAX576), che blocca l'IL13 circolante usato per via endovenosa si è dimostrato efficace nel ridurre in maniera significativa gli eosinofili tissutali ma non altrettanto efficace sulla sintomatologia (11, 34).

### Anticorpi anti-interleuchina 5 (IL-5)

L'IL-5 è la citochina più importante per la sopravvivenza e la replicazione degli eosinofili (10). Due *trials* clinici in doppio cieco con placebo, condotti somministrando ai pazienti con EoE una combinazione di due anticorpi monoclonali anti-IL-5 (Mepolizumab e Reslizumab), usati con successo per il trattamento dell'asma eosinofilo, sono risultati inefficaci (10). E' possibile che

la mancata efficacia sia dovuta ad una insufficiente inibizione tissutale. Si sta quindi studiando l'effetto di un altro anticorpo specifico per il recettore  $\alpha$  dell'IL-5 (Benralizumab), che rappresenta ad oggi uno degli inibitori più potenti degli eosinofili tissutali. Tale anticorpo ha ottenuto dall'FDA l'autorizzazione ad essere usato come farmaco orfano nel trattamento dell'EoE. Un altro possibile candidato è l'anticorpo anti-Siglec-8 (*Sialic Acid Binding Immunoglobulin type lectin*), un recettore espresso selettivamente su mastociti ed eosinofili; quando il recettore sugli eosinofili viene "engaged" si determina la morte della cellula.

### Anticorpi anti-chemoattractant receptor homologous expressed on Th2 cells (CRTH2)

Il CRTH2 è un recettore che induce la migrazione delle cellule coinvolte nell'infiammazione atopica in presenza della prostaglandina D2 (PGD2) rilasciata dai mastociti. L'anti-CRTH2, quando somministrato oralmente, ha indotto un miglioramento clinico ed istopatologico in un gruppo ristretto di pazienti affetti da EoE refrattari agli steroidi, senza provocare effetti collaterali significativi (35).

### Altri anticorpi

Altri anticorpi specifici come l'anti-*Tumor Necrosis Factor*, (Infliximab) ovvero l'anti IgE (Omalizumab) sono stati provati ma non si sono rivelati efficaci (10). Sebbene alcuni farmaci biologici si stiano dimostrando promettenti, i dati finora ottenuti non consentono ancora di



considerarli come risolutivi della EoE ed altri studi su un numero più ampio di pazienti si rendono necessari per avere conferma della loro efficacia. Se poi in futuro miglioreranno le conoscenze sulla patofisiologia dell'EoE e si renderanno disponibili altri anticorpi magari più specifici per fattori chiave coinvolti nella sua patogenesi (per es. anti-TSLP e anti-IL33) la terapia dell'EoE con i farmaci biologici potrà essere ottimizzata sulla base del profilo patogenetico del paziente.

### CONCLUSIONI

In conclusione l'EoE:

- è una malattia atopica molto simile all'asma per patogenesi e risposta alla terapia
- colpisce soprattutto maschi di razza caucasica e atopici
- ha una forte componente genetica e vari membri di una stessa famiglia ne sono spesso affetti
- diagnosi e *follow up* richiedono un'endoscopia e un esame opportuno del tes-

suto biptico

- le terapie che si sono dimostrate sufficientemente efficaci si basano sull'impiego di PPI, steroidi e diete singolarmente o in combinazione.
- nuovi approcci terapeutici basati sull'impiego di alcuni farmaci biologici specifici per fattori chiave della patogenesi si stanno dimostrando dei potenziali candidati nella terapia della EoE. Ulteriori studi con un più elevato numero di pazienti si rendono però necessari per avere una conferma della loro efficacia.



### Bibliografia

1. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(9):58.
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154(2):319-32.
3. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J.* 2015;2.
4. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(4):161-76.
5. Kottyan L, Spergel JM, Cianferoni A. Immunology of the Ancestral Differences in Eosinophilic Esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.anaai.2018.10.026. PubMed PMID: 30414468.
6. Cianferoni A, Spergel JM. From genetics to treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(5):417-25.
7. Jensen ET, Kuhl JT, Martin LJ, et al. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):214-22.
8. Hill DA, Spergel JM. Is eosinophilic esophagitis a member of the atopic march? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(2):113-4.
9. Ruffner MA, Kennedy K, Cianferoni A. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis: recent advances and their clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):83-95.
10. Merves J, Muir A, Modayur Chandramouleeswaran P, et al. Eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(5):397-403.
11. Rael EL, Lockey RF. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ J.* 2011;4(3):54-64.
12. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, et al. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:139.
13. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepo-
- lizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59(1):21-30.
14. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):456-63.
15. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(11):1463-74.
16. Kasagi Y, Dods K, Wang JX, et al. Fibrostenotic eosinophilic esophagitis might reflect epithelial lysyl oxidase induction by fibroblast-derived TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol. J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jul;144(1):171-182.
17. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(12):697-710.
18. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budeso-

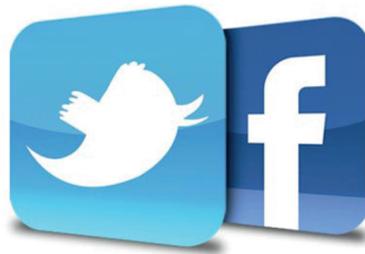


## Bibliografia

- nide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65(3):390-9.
19. Cianferoni A, Ruffner MA, Guzek R, et al. Elevated expression of activated TH2 cells and milk-specific TH2 cells in milk-induced eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):177-83.
20. Jyonouchi S, Abraham V, Orange JS, et al. Invariant natural killer T cells from children with versus without food allergy exhibit differential responsiveness to milk-derived sphingomyelin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):102-9
21. Ram G, Lee J, Ott M, et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(3):224-8.
22. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):159-74.
23. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, et al. Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:391-9.
24. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology*. 2018. Oct;155(4):1022-1033.
25. Reddy AP, Gupta MR. Management of asthma: the current US and European guidelines. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795:81-103.
26. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(3):269-84.
27. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, et al. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):1155-7.
28. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(1):73-4.]
29. Spergel JM, Elci OU, Muir AB, et al. Efficacy of Epicutaneous Immunotherapy in Children with Milk-Induced Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2019.05.014. PubMed PMID: 31100455.
30. Antico A, Fante R. Esophageal hypereosinophilia induced by grass sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 1482-1484.
31. Stephan Miehleke, Oral Alpan, Sören Schröder, et al. Induction of Eosinophilic Esophagitis by Sublingual Pollen Immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013, 7(3): 363-368
32. Eyerich S, Metz M, Bossios A, et al. New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy*. 2019.
33. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):592-603
34. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):500-7..
35. Straumann A, Hoesli S, Bussmann C, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2013;68(3):375-85.

# Lofarma è social

segui su:





# SNAS (Systemic allergic nickel syndrome) e dermatite da contatto al nichel: diagnosi e terapia

Angela Rizzi

MD, PhD, UOS Allergologia ed Immunologia  
Clinica  
Fondazione Policlinico Universitario  
"A. Gemelli", IRCCS,  
Roma

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 2, 3: 77-88

### INTRODUZIONE

Il nichel è un metallo di transizione con numero atomico 28 e il suo simbolo è Ni. Il nome deriva dal nome svedese Nickel, diminutivo di Nicolaus, anticamente associato a persona da poco, folletto o ragazzo irrequieto, troppo pieno di vitalità.

Tale metallo si usa almeno dal 3500 a.C.: alcuni bronzi provenienti da quella che è oggi la Siria contengono fino al 2% di Ni. Inoltre, esistono alcuni manoscritti cinesi che suggeriscono che il "rame bianco" (paitung) fosse in uso in Oriente fra il 1700 e il 1400 a.C.. Comunque, poiché i minerali di Ni possono facilmente essere confusi con minerali di argento, l'uso consapevole del Ni in quanto tale risale all'era contemporanea. I minerali che contengono Ni, come la niccolite o falso rame, erano apprezzati anticamente per il colore verde che conferivano al vetro. Nel 1751 il barone Axel Frederik Cronstedt, tentando di estrarre rame dalla niccolite, ottenne invece un metallo bianco che battezzò nichel, dal tedesco Kupfernickel (falso

rame) o da nickel (folletto, diavoleto che secondo i minatori non faceva trovare loro il rame nei minerali).

Il Ni è un elemento metallico bianco-argento appartenente al gruppo del ferro ed è duro, malleabile e duttile. È uno dei cinque elementi ferromagnetici ed è altamente resistente all'aria e acqua. Si

accompagna molto spesso con il cobalto: entrambi si possono trovare nel ferro meteorico (Figura 1).

È un elemento onnipresente che si trova nel suolo, nell'acqua, nell'aria e nella biosfera. Forma numerose leghe con altri metalli e, in particolare, per le sue proprietà siderofile, partecipa, insieme

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- Nichel (Ni) • Nichel solfato (NiSO<sub>4</sub>) • Dermatite Allergica da Contatto (DAC)
- Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) • Dieta di eliminazione
- Nickel oral hyposensitization treatment (NiOHT)

*L'allergia al nichel (Ni) è l'allergia da contatto più comune. L'ingestione di alimenti contenenti Ni, oltre a disturbi cutanei circoscritti alla sede di contatto, è in grado di provocare, in soggetti sensibili, disturbi cutanei sistemici e/o extracutanei multi-organo. Tale quadro clinico è noto come Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS). L'anamnesi rappresenta una premessa diagnostica essenziale. Se nelle dermatiti allergiche da contatto (DAC), il patch test rappresenta la prova diagnostica elettiva, in caso di sintomi sistemici, dieta di eliminazione e test di esposizione orale con Ni contribuiscono a confermarne l'effettiva responsabilità. La prima misura terapeutica consiste nel ridurre quanto più possibile l'esposizione al metallo anche mediante dieta di eliminazione. L'unica terapia eziologica è il trattamento iposensibilizzante orale (NiOHT) che si prefigge di aumentare la tolleranza nei confronti del metallo, permettendo nella maggioranza dei casi la remissione dei sintomi e la reintroduzione degli alimenti ad alto contenuto di nichel.*



Figura 1

Il nichel solfato ed il ferro meteorico



con il ferro, alla formazione dell'acciaio, estremamente duro e resistente alla corrosione alcalina.

Inoltre, viene utilizzato per la fabbricazione di monili, articoli di bigiotteria e gioielleria, orecchini, piercing, accessori di moda metallici in genere, ciondoli, chiavi, occhiali, attrezzi metallici, stoviglie, monete metalliche, tinture per ceramiche, porcellane, vetro, terracotta, coloranti per alimenti, parti di macchine. È usato altresì per detersivi e saponi e per cosmetici come il mascara, l'ombretto ecc.... Anche l'Euro è realizzato con una lega composta dal 25% di nichel e dal 75% di rame (1). Inoltre vari studi hanno evidenziato la presenza più o meno marcata di questo minerale in vari alimenti, soprattutto vegetali.

### ALLERGIA AL NICHEL FOLFATO

#### **Epidemiologia**

Il Ni è uno dei più comuni agenti sensibilizzanti e ciò potrebbe essere correlato all'incremento dell'impiego industriale di questo metallo (che si calcola sia del 10% circa all'anno) e quindi a una sempre maggiore esposizione. La prevalenza di sensibilizzazione al metallo è variabile tra le diverse aree geografiche; in Europa attualmente la prevalenza di allergia al Ni sembra lievemente ridotta in alcuni Paesi rispetto agli anni passati grazie all'introduzione di nuove Direttive Europee sul Ni (2).

Comunque, la prevalenza rimane ap-

rossimativamente dall'8 al 19% negli adulti e dall'8 al 10% nei bambini ed adolescenti nella popolazione generale con una netta predominanza delle donne rispetto agli uomini [di 4-10 volte] ed età media di esordio intorno ai 21-30 anni (3).

La prevalenza può essere più alta in alcune categorie di lavoratori esposte professionalmente (lavoratori delle industrie metallurgiche, estetisti, parrucchieri, ecc...), raggiungendo addirittura il 27-38% (3).

L'allergia al nichel è stata tendenzialmente meno studiata fuori dall'Europa, ma si riscontrano elevate prevalenze di sensibilizzazione anche in Asia ed in Nord America.

#### **Fonti di esposizioni al nichel**

Il nichel è ubiquitario nell'ambiente e l'uomo ne è inevitabilmente esposto. L'esposizione topica cutanea proviene da oggetti metallici, prodotti per la casa e cosmetici, mentre l'esposizione sistemica è possibile attraverso cibo, acqua, protesi chirurgiche ed impianti dentali (3).

#### **Esposizione occupazionale**

La dermatite allergica da contatto (DAC) da sensibilizzazione al Ni è stata identificata inizialmente come malattia occupazionale in lavoratori che placcavano il Ni nel XIX secolo. Negli anni '50 del 1900 la malattia divenne più comune nelle donne e derivante da articoli di consumo. Oggi l'allergia professionale al nichel si ritrova principalmente nel contesto industriale, nei lavoratori edili e in alcuni settori sanitari (Tabella 1). L'esposizione professionale al Ni può



avvenire attraverso una grande varietà di oggetti, per esempio liquidi refrigeranti, utensili da lavoro, chiavi, componenti elettrici, monete, aghi da cucito, strumenti e leghe dentali, uncinetti, dermatoscopi e computer.

**Esposizione ad oggetti di consumo**

I reggicalze, i gioielli, le montature per occhiali e gli orologi sono stati identificati come causa di DAC tra il 1930 ed il 1960 (4). Negli anni '70 del 900 i bottoni metallici dei jeans ne sono diventati la causa principale (5) e, a partire dagli anni '80, l'uso degli orecchini ha portato a un'epidemia di allergici al Ni, che alla fine ha condotto all'emanazione di una regolamentazione (6). Oggi il Ni viene utilizzato in una vasta gamma di prodotti metallici e si trova anche in detersivi e cosmetici. La conoscenza del contenuto di Ni nei cosmetici è oggi ancora poco studiata. Il limite di sicurezza nei prodotti per il trucco pigmentati, come ombretti e mascara, è stato stimato in <5 ppm, sebbene esistano risultati discrepanti riguardo alle implicazioni cliniche di tale esposizione (7). Per stabilire se un metallo contiene nichel può essere effettuato un test alla dimetilglossima (DMG). Si tratta di un metodo colorimetrico disponibile in commercio: un bastoncino di cotone inumidito con una soluzione-test di DMG (contenente DMG [1%], etanolo e ammoniaca [9,9%]) viene strofinato contro la superficie di un oggetto metallico per un massimo di 30 secondi. Il bastoncino di cotone si colora di rosa se il rilascio di Ni è > 0,5 µg/cm<sup>2</sup> per settimana (Figura 2).

Il test ha una sensibilità del 59% e una specificità del 97,5% (8).

Un'altra via di sensibilizzazione al Ni è rappresentata da: protesi ortopediche, valvole cardiache, pace-maker e stent, dispositivi ortodontici quali ponti, corone e amalgami (9). Il contatto continuativo con la saliva, il particolare pH della cavità orale e l'attrito delle parti metalliche sono da considerare quali cause di migrazione del metallo. L'uso del telefono cellulare e la pratica di suonare strumenti quali il violino e la tromba sono da annoverare tra le nuove vie di contatto con il Ni. Alcuni pazienti hanno sviluppato eritemi e papule nella regione emilaterale e preauricolare a causa dell'uso del telefono cellulare e hanno reagito positivamente al patch test con solfato di Ni (NiSO<sub>4</sub>). La presenza di Ni sulla superficie del telefono cellulare è stata confermata dalla prova con la dimetilglossima. La copertura del telefono cellulare con un involucro di plastica ha permesso la risoluzione delle lesioni (10).

**Fonti alimentari di nichel**

Il Ni è naturalmente presente nel suolo e nell'acqua e, di conseguenza, negli alimenti vegetali ed animali che assumono da questi ultimi il proprio nutrimento. Il contenuto di Ni nel suolo e nell'acqua è molto variabile nelle varie regioni del mondo; per il suolo oscilla fra 5 e 500 µg/gr con punte locali anche superiori e per l'acqua le oscillazioni sono fra 5 e 100 µg/litro. Il contenuto varia inoltre da luogo a luogo in funzione del tipo di terreno, dell'impiego di fertilizzanti sintetici e pesticidi, della

contaminazione del suolo con rifiuti industriali e urbani, della distanza dalle fonderie di nichel.

Ne consegue che la sua concentrazione varia negli alimenti vegetali (0.05 10 µg/gr) ed animali (0.15 µg/gr): il contenuto in Ni nei vegetali è in media quattro volte superiore rispetto a quanto presente nei prodotti animali (carne, latte e derivati, uova). Ulteriore variabilità è legata alle stagioni che possono influenzare la concentrazione di Ni nei vegetali: è stato osservato un aumento

**Tabella 1**  
Esempi di professioni associate ad Allergia al Nichel

- Personale dei bar
- Meccanici
- Carpentieri
- Cassieri
- Impiegati nei servizi di catering
- Chef e cuochi
- Addetti alle pulizie
- Operai edili
- Eletttricisti
- Assemblatori di schede elettroniche
- Fabbri
- Addetti alle placcature in nichel
- Infermieri
- Impiegati al dettaglio
- Assistenti di vendita

(Tratta da ref. 3)



della concentrazione di Ni in primavera e autunno e un dimezzamento durante l'estate [probabilmente legato al ridotto assorbimento dal suolo nelle stagioni secche] (11). Un'alta concentrazione di Ni è stata, a volte, trovata in prodotti alimentari trasformati e conservati in scatola per cessione diretta da: a) utensili di acciaio utilizzati per il trattamento degli alimenti (tritatori, omogenizzatori, ecc.); b) contenitori per cibi. Bisogna infine porre attenzione anche agli utensili da cucina in acciaio che, anche se in condizioni normali rilasciano quantità trascurabili di Ni, durante la cottura di alimenti con una certa acidità possono contribuire ad un aumento nel contenuto di Ni (11).

Esistono in Letteratura diverse stime circa l'apporto medio di Ni giornaliero con l'alimentazione: secondo Dara SS et al. una comune dieta apporta mediamente 300-600 µg di Ni al giorno (12); stime più recenti, basate sulle nuove norme dell'EFSA (*European Food Safety Authority*) del 2018, indicano che una normale dieta apporta meno di 300 µg di Ni al giorno (13). Anche se il contenuto di Ni nella dieta è fortemente variabile, in quanto influenzato dalla concentrazione di Ni nel terreno, dal rapporto nella dieta fra vegetali ed alimenti animali nonché dalle locali abitudini alimentari, alcuni alimenti sono abitualmente ricchi di Ni come cacao e cioccolato, semi di soia, farina d'avena, noci e mandorle, legumi freschi e secchi (11, 14).

In media solo l'1-10% del Ni introdotto con gli alimenti viene assorbito (11). Anche se la funzione biochimica

di questo elemento nell'uomo resta ancora non meglio definita, ciò che è certo è che il Ni riveste comunque una grande importanza dal punto di vista biologico. Ipoteticamente, sulla base di quanto detto, un introito di nichel <0.1 mg/kg potrebbe condurre a sintomi da deficit; questi, tuttavia, non sono mai stati ancora riscontrati negli animali e nell'uomo dal momento che l'introito giornaliero supera sempre il fabbisogno.

Negli ultimi anni, la WHO e l'UE hanno adottato delle misure per il controllo del contenuto di Ni nelle acque e per limitare la produzione e l'importazione di prodotti ad alto rilascio di Ni destinati al contatto prolungato con la pelle; tali misure però non sono state ancora adottate per il contenuto di Ni negli alimenti.



Figura 2.  
Test alla dimetilgliossina

Attualmente nell'UE il contenuto massimo di Ni permesso nelle acque potabili è di 20 µg/L (13); comunque il livello di NiSO<sub>4</sub> nelle acque in Europa si attesta mediamente tra 1 e 10 µg/L (13).

### MANIFESTAZIONI CLINICHE

#### Dermatite da contatto (DAC)

Il contatto del Ni a livello cutaneo può comportare nei soggetti sensibili al metallo una reazione infiammatoria cutanea locale, che prende il nome di dermatite allergica da contatto (DAC). Questa dermatite è caratterizzata dalla presenza di lesioni sempre nella sede di contatto, che si estendono spesso oltre l'area di esposizione. Essa consegue ad un meccanismo immunologico di IV tipo secondo Gell-Coombs: il contatto degli ioni metallo con l'epidermide determina un legame a proteine cellulari e di matrice e l'induzione di una risposta immune cellulare, mediata dai linfociti T (15) (Figura 3).

Nella fase acuta la DAC è caratterizzata da eritema ed edema, seguiti dalla comparsa di papule, vescicole e croste. Nella fase cronica la pelle appare lichenificata, fissurata e iperpigmentata. Le lesioni si associano ad intenso prurito (3). La DAC va distinta dalla dermatite irritativa da contatto (DIC). Quest'ultima è sostenuta dall'esposizione ad agenti capaci di danneggiare in maniera aspecifica le cellule dell'epidermide esercitando un effetto tossico, pro-infiammatorio in grado di attivare l'immunità innata; non richiede una precedente fase di sen-



sibilizzazione. L'azione irritativa è prevedibile e riguarda qualunque soggetto esposto alla sostanza irritante; i pazienti con dermatite atopica sono esposti a un rischio maggiore di sviluppare una DIC. I più comuni agenti causali sono i detergenti, i solventi organici, gli acidi e le basi forti, che alterano la composizione del film idrolipidico della pelle.

### Systemic nickel allergy syndrome (SNAS)

La sensibilizzazione al Ni non provoca solo DAC; in circa il 20% dei soggetti con DAC determina una sindrome sistemica caratterizzata dall'insorgenza di sintomi a carico di differenti organi e apparati: Sindrome Sistemica da Allergia al Nichel Solfato [*Systemic Nickel Allergy Syndrome - SNAS*] (16-17).

In particolare, la SNAS può presentarsi clinicamente con:

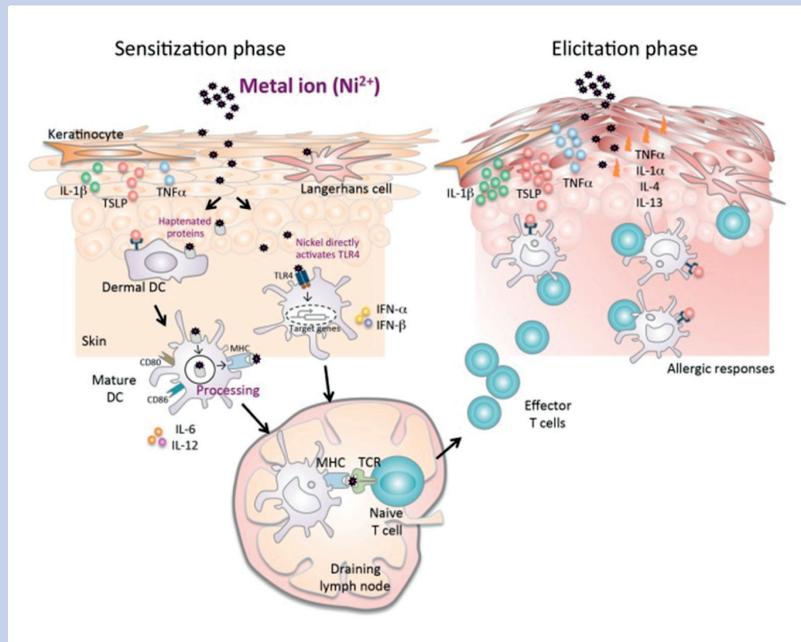
#### 1. Sintomi cutanei:

- coinvolgimento di aree precedentemente esposte al metallo con *flare up*, cioè riaccensione, delle lesioni eczematose e di patch test precedentemente applicati;
- coinvolgimento di aree precedentemente non esposte sottoforma di: eczema vescicolare ricorrente delle mani (*pompholyx*), eritema pruriginoso con lieve edema della regione glutea e delle flessure maggiori (sindrome del babbuino), esantema maculo-papulare, eczema flessurale, orticaria generalizzata, prurito, lesioni vasculite like.

#### 2. Sintomi extra-cutanei:

- a carico dell'apparato gastrointestina-

**Figura 3** Rappresentazione delle fasi di sensibilizzazione e di elicitazione dell'allergia al nichel solfato



(Tratta da Ref. 15)

Durante la fase di sensibilizzazione, lo ione Ni penetra nella pelle ed attiva cellule epiteliali che producono citochine proinfiammatorie ( $TNF-\alpha$  e  $IL-1\beta$ ), TSLP e chemochine, che inducono l'attivazione di cellule dendritiche (DC) epidermiche e dermiche che processano il complesso Ni-proteina carrier. Lo ione nichel può legarsi anche direttamente al Toll-like receptor 4 (TLR4) sulle cellule dendritiche (DC), portando alla produzione di  $INF-\alpha$  ed  $INF-\beta$ . Le cellule dendritiche (DC) così attivate up-regolano molecole co-stimolatorie e migrano nei linfonodi locali, dove il Ni è presentato alle cellule T-naive attraverso le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC di classe II); ciò determina la proliferazione, l'attivazione e la successiva differenziazione di cellule T aptene-specifiche effettrici che migrano nel sangue e nella cute con conseguente sensibilizzazione. Durante la fase di elicitazione, le cellule dendritiche sono attivate dalla riesposizione al medesimo aptene (lo ione nichel) producendo varie citochine e chemochine che attivano le cellule T residenti nella cute ed portano al reclutamento di cellule T della memoria dalla circolazione attraverso l'attivazione dell'endotelio con conseguente infiammazione e danno cellulare, che si rende manifesto come dermatite allergica da contatto (DAC).



le: dolori addominali, diarrea, vomito, meteorismo, pirosi, nausea, stipsi etc.;

- a carico dell'apparato respiratorio: rinite ed asma;
- sintomi neurologici: cefalea;
- sintomi generali: febbre, fibromialgia, artralgie, sindrome tensione stanchezza, cistiti e/o vulvo-vaginiti, acne, anemia sideropenica ecc...

### LA DIAGNOSI

#### **L'Anamnesi**

La raccolta e l'interpretazione dei dati anamnestici costituiscono una premessa importante per la diagnosi, dal momento che l'obiettività può risultare negativa al momento dell'osservazione. E' questa la fase in cui emergono i sintomi suggestivi di un'allergia sistemica al Ni ed i segni di una eventuale sensibilizzazione da contatto.

La raccolta dei dati clinici deve prevedere una precisa identificazione di tutti i distretti corporei (cute, apparato gastroenterico, apparato respiratorio, ecc...) eventualmente coinvolti, la presenza di co-morbidità, i trattamenti farmacologici in atto e gli accertamenti diagnostici precedentemente eseguiti in relazione ai disturbi riferiti.

La variegata espressione sintomatologica dell'allergia sistemica al Ni può creare problemi di diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche delle quali può mimare la sintomatologia o che spesso ad essa si associano. Di recente infatti è stata vista un'associazione tra SNAS e Sindrome del Colon Irritabile (IBS- *Irritable Bowel Syndrome*). L'IBS

è un disturbo funzionale gastrointestinale caratterizzato da dolore cronico e discomfort addominale accompagnato da bloating in assenza di disordini organici [criteri Roma IV] (18). I disturbi gastroenterici dell'IBS sono molto simili a quelli causati dall'ingestione di alimenti contenenti nichel nei soggetti affetti da SNAS [nausea, pirosi, meteorismo, dolore addominale, diarrea, stipsi] (19). Inoltre, studi recenti suggeriscono che i pazienti con IBS abbiano una ridotta funzionalità della barriera intestinale associata ad un lieve grado di infiammazione della mucosa. Similmente l'allergia al nichel è associata ad una disregolazione del sistema immune con prevalente azione immunosoppressiva. In particolare, i soggetti affetti da SNAS mostrano una significativa riduzione dei CD8+ e una massiva infiltrazione infiammatoria da parte dei linfociti T CD4+ CD45RO+ nella lamina propria e nell'epitelio duodenale oltre ad un coinvolgimento delle citochine Th2 (IL-5 e IL-13). Nello studio di Rizzi A. et al. (19) è emerso che la dieta a basso contenuto di nichel determina un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi gastroenterici nei soggetti affetti da IBS che conferma l'associazione tra sindrome del colon irritabile ed allergia al nichel. In un altro studio Stanghellini V. et al. (20) hanno osservato la prevalenza di sensibilizzazione al NiSO<sub>4</sub> nei pazienti affetti da malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) che è risultata significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale (39.5% vs 16.4%; p=0.001). È emerso inoltre che la frequenza dell'allergia al Ni è statisti-

camente più alta nei pazienti affetti da sensibilità al glutine non celiaca rispetto ai controlli (p=0.04) (21). La principale caratteristica clinica dei pazienti affetti da sensibilità al glutine non celiaca con allergia al Ni è stata la più alta frequenza di sintomi cutanei dopo ingestione di grano rispetto a coloro che non erano sensibilizzati al Ni. Dallo studio di Cazzato I.A. et al. (22) emerge che la SNAS si associa ad una più alta prevalenza di intolleranza al lattosio; infatti lo stato pro-infiammatorio indotto dal Ni può temporaneamente compromettere le funzioni enzimatiche dell'orletto a spazzola risultando in un deficit di lattasi.

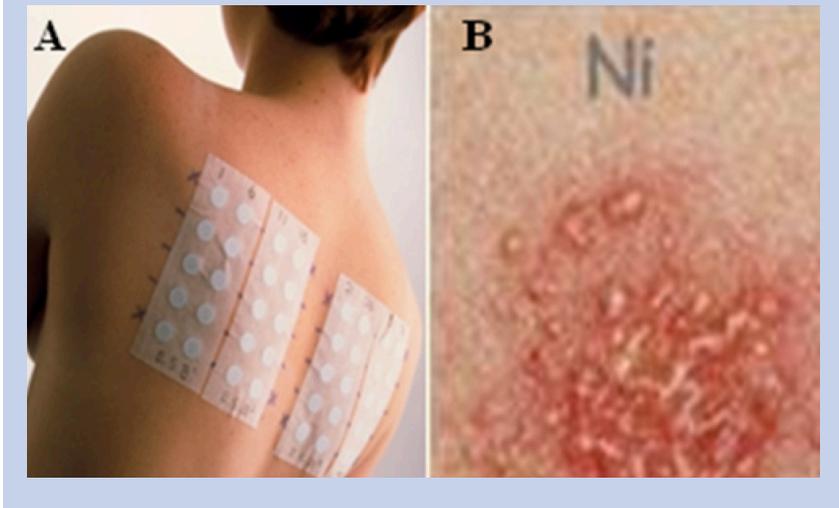
La sensibilizzazione al Ni è stata associata inoltre all'esofagite eosinofila come emerge dal recente lavoro di Nucera E. et al. (23). Si tratta del caso di una donna affetta da esofagite eosinofila e con diagnosi di SNAS che viene sottoposta a trattamento iposensibilizzante per il Ni. Dopo circa 12 mesi di trattamento, la donna riferiva assoluto miglioramento della sintomatologia gastroenterica e, soprattutto, la gastroscopia dimostrava la risoluzione delle lesioni sub-stenotiche a livello esofageo e all'esame istologico non vi era evidenza di infiltrato eosinofilo.

In Letteratura è emersa inoltre una più elevata prevalenza di sensibilizzazione al Ni nella popolazione con elevato BMI (sovrappeso/obesità) di sesso femminile (24).

Infine, solo per citarne alcune, è stata riscontrata una più alta prevalenza di allergia al Ni nelle pazienti affette da endometriosi (25) e nei pazienti affetti da alcune malattie autoimmuni quali la



**Figura 4** Patch test



A. Applicazione dei patch test sulla cute del dorso  
B. Patch test positivo per il Nichel

riproducibilità e sensibilità, sebbene reazioni molto deboli possano scomparire nel tempo (3). Per la realizzazione del patch test, il materiale aptenico viene posto su un dischetto di cellulosa di 1 cm che viene applicato sulla cute (generalmente dorso) detergera (Figura 4).

Il patch test viene rimosso e letto dopo 48-72 ore e anche oltre trattandosi di reazioni ritardate e l'eventuale lesione evidenziata è classificata secondo la scala dello *European and North American Contact Dermatitis Group* (27):

- 0 : nessuna differenza con i controlli;
- (±) reazione dubbia: lieve eritema senza infiltrato;
- (+) reazione debolmente positiva: eritema, edema ed infiltrato palpabile;
- (++) reazione fortemente positiva: eritema, edema, vescicole e papule;
- (+++) reazione estremamente positiva: eritema intenso, infiltrato, vescicole grosse e confluenti, flittene/reazione bollosa.

Se il risultato del test è negativo e l'anamnesi del paziente è fortemente suggestiva, è opportuno riapplicare il patch prolungando il tempo di applicazione. Falsi negativi possono, inoltre, essere correlati all'assunzione di cortisonici in prossimità del test. Per valutare l'effettiva responsabilità del Ni nei confronti di sintomi sistemici cutanei e/o digestivi sono a disposizione altre procedure diagnostiche, rappresentate dalla dieta di eliminazione e dal test di esposizione orale (challenge test) con il Ni.

La dieta di eliminazione  
Qualora il patch test risulti positivo, in presenza di una sintomatologia suggestiva di SNAS, al paziente viene consi-

tiroidite di Hashimoto (26).

Alla luce di queste associazioni annoverate in Letteratura, può essere opportuno richiedere l'esecuzione di ulteriori approfondimenti gastroenterologici (urea breath test, breath test al lattulosio e glucosio, breath test al lattosio, screening per celiachia ecc...), dermatologici (biopsia cutanea) o pneumologici a completamento dell'iter allergologico.

Al termine della raccolta anamnestica viene definito il programma di lavoro ed impostata la terapia topica e, se necessario sistemica, avendo cura di programmare i test allergometrici ad una congrua distanza dall'assunzione orale/parenterale dei farmaci antireattivi (antistaminici, steroidi) che possano indurre false negatività.

### Il patch test

Nelle dermatiti allergiche da contatto i test epicutanei (patch test) rappresentano le prove diagnostiche elettive, in quanto riproducono la modalità di sensibilizzazione. In Europa viene utilizzato per il patch test una soluzione di NiSO<sub>4</sub> (NiSO<sub>4</sub> 6H<sub>2</sub>O) al 5% (2.0 mg/cm<sup>2</sup>) mentre nel Nord America al 2.5% (1.0 mg/cm<sup>2</sup>). Il codice CAS (Chemical Abstract Service), che agevolmente permette di ricercare le informazioni tecnico-merceologiche è 10101-97-0. Si utilizza il NiSO<sub>4</sub> perché meno irritante del cloruro di nichel, sebbene quest'ultimo sembri riprodurre più accuratamente la reale esposizione cutanea all'allergene.

Il patch test per il NiSO<sub>4</sub> ha un'elevata



gliato un regime dietetico cui attenersi in modo rigoroso per almeno 4-6 settimane. L'allontanamento assoluto del Ni dalla dieta è impraticabile data la sua ubiquitaria presenza in quasi tutti gli

alimenti; i consigli dietetici prevedono, quindi, l'esclusione dei cibi a significativo contenuto del metallo (Tabella 2). e l'applicazione di norme igienico-ambientali nei procedimenti di cottura e

di conservazione degli stessi (evitando l'uso di pentole e stoviglie in acciaio e materiali smaltati che rilasciano Ni alle alte temperature e preferendo l'utilizzo del pirex, del vetro, dell'alluminio, del teflon e silargan). Bisogna inoltre evitare gli integratori vitaminici che contengono elementi inorganici. Infine il Ni, durante la notte, può essere ceduto dal rubinetto all'acqua potabile; quindi, è buona norma che il primo flusso di acqua al mattino non dovrebbe essere bevuto o utilizzato per cucinare.

La restrizione dietetica nei soggetti con sola dermatite da contatto al Ni è, invece, da proscrivere poiché inutile dal punto di vista clinico nonché dannosa sotto il profilo nutrizionale. Al termine del previsto periodo di dieta occorre rivalutare il paziente e quantificare il beneficio ottenuto sui sintomi sistemici; qualora venga confermato il nesso di causalità tra la dieta ed il miglioramento si procede con il test di provocazione orale con il Ni; in caso contrario si liberalizza l'alimentazione e si predispone un completamento diagnostico supplementare (valutazione gastroenterologica, dermatologica, ecc...).

### Il test di provocazione orale

Il test di provocazione orale con Ni (TPO Ni) si rende necessario per poter stabilire la diagnosi di SNAS nei pazienti con DAC Ni.

Una volta ottenuta una sufficiente remissione della sintomatologia con la dieta povera di Ni, è necessario ricorrere al test di esposizione orale, che tende a riprodurre il quadro sintomatologico in seguito all'assunzione orale di dosi pro-



Tabella 2

Alimenti ricchi in Nichel

Nichel a basso contenuto (< 200 µg/100 g)	Nichel a medio contenuto (200-500 µg/100 g)	Nichel ad alto contenuto (>500 µg/100 g)
Amaranto	Asparagi	Anacardi
Albicocche	Carciofi	Avena
Aragosta	Cavolo	Cacao e derivati
Broccoli	Cavolfiore	Concentrato di pomodoro
Carote	Cumino	Ginepro
Cipolle	Fagiolini	Lenticchie
Farro	Farina integrale	Mandorle
Fiocchi d'avena	Grano saraceno	Noci
Fichi	Legumi	Soia
Funghi	Lievito in polvere	Thè
Insalata verde	Lievito di birra	
Liquerizia	Mais	
Melanzane	Margarina	
Merluzzo	Miglio decorticato	
Peperoni	Mirtilli	
Pere	Nocciole	
Platessa	Ostriche	
Rabarbaro	Patate	
Riso	Pesche	
Thè pronto da bere	Susine	
Uva passa	Spinaci	
Zucchine	Pomodoro fresco	
	Quinoa	

(Modificata da Ref. 35)



gressivamente crescenti di Ni. Innanzitutto, bisogna tenere presente che il Ni dosato negli alimenti non corrisponde al Ni usato nei test di esposizione orale (28) per i quali viene usato solfato di nichel. Tale test, dato il rischio di effetti collaterali che può comportare, è opportuno eseguirlo sempre in ambiente ospedaliero. Per eseguire il test di esposizione orale con il Ni, al paziente vengono somministrate dosi crescenti di NiSO<sub>4</sub> partendo dalla dose di 1,25 mg, raddoppiando la dose ogni settimana fino ad un massimo di 10 mg. Oltre tale limite il test è ritenuto aspecifico (29). Il test, finalizzato a riprodurre in vivo i sintomi lamentati dal paziente nel periodo precedente la restrizione dietetica, prevede l'assunzione del Ni sotto controllo medico e l'osservazione clinica per almeno 3 ore. I disturbi evocabili sono generalmente di lieve-media entità (prurito, orticaria, dolori addominali, diarrea); in alcuni casi può rendersi necessario il trattamento con antistaminici, steroidi o antispastici per favorirne la remissione. Occasionalmente i sintomi possono presentarsi oltre i tempi di monitoraggio medico (generalmente non oltre le 24 ore); occorre pertanto istruire il paziente alla corretta gestione domiciliare degli eventuali disturbi. La comparsa di sintomi SNAS durante la provocazione individua la dose di scatenamento del paziente. In caso di positività viene confermata la diagnosi di SNAS. È fondamentale l'osservanza rigorosa della dieta low-Ni nel periodo di esecuzione dei test di provocazione per evitare false positività. Qualora il paziente non presenti un beneficio si-

gnificativo dalla dieta o in caso di test di provocazione orale con il Ni negativo si predispone la liberalizzazione del regime alimentare e si programmano eventuali accertamenti supplementari (visita gastroenterologia, valutazione dermatologica, ecc...).

### La terapia

La prima misura terapeutica consiste nel ridurre quanto più possibile l'esposizione al Ni, responsabile dei sintomi, astenendosi dall'uso di oggetti contenenti tale metallo.

Secondariamente è opportuno instaurare una corretta terapia sintomatica, che a seconda della gravità e dell'estensione delle lesioni può essere topica o sistemica. La terapia topica prevede l'applicazione di corticosteroidi in forma di crema, pomata o unguento a seconda dei casi; associata a quella di antimicrobici specifici in caso di sovrainfezione batterica o micotica. La terapia sistemica prevede l'impiego di corticosteroidi e antistaminici, particolarmente indicati negli episodi acuti, di una certa gravità ed estensione, tali da non essere controllabili con la semplice terapia topica.

In caso di manifestazioni cutanee sistemiche, un presidio efficace per risolvere o ridurre la sintomatologia è rappresentato dall'esecuzione della dieta di eliminazione. A tal proposito, studi sulle modificazioni istologiche della mucosa gastrointestinale hanno dimostrato un infiltrato infiammatorio prevalentemente linfo-plasmacellulare, associato a deformazione dei villi duodenali e ad approfondimento delle cripte, in alcuni soggetti con allergia ritardata al Ni dopo

test di esposizione orale e dopo ingestione accidentale di monete contenenti Ni. In molti di questi pazienti, diete di eliminazione sviluppate per ridurre l'introito giornaliero di Ni hanno portato ad un significativo miglioramento dei sintomi (29). Tuttavia, i problemi che si pongono sono essenzialmente due:

1. Effettuare una dieta "priva" di Ni è praticamente impossibile, essendo il Ni un metallo ubiquitario presente in quasi tutti gli alimenti;
2. Se fosse possibile seguire una dieta completamente priva di Ni, l'eliminazione prolungata di numerosi alimenti porterebbe a malnutrizione per difetto di numerosi nutrienti essenziali con conseguenze a lungo termine sullo stato di nutrizione e di salute (30); dalla revisione della Letteratura, sembrerebbe infatti che un eventuale deficit di Ni possa portare ad una riduzione del contenuto di ferro negli organi e ad una conseguente riduzione dei livelli di emoglobina e di ematocrito. Da tali studi emergerebbe dunque il ruolo di alcuni metalli, tra cui il nichel, nell'assorbimento del ferro (31).

È evidente che una dieta povera di Ni provochi un sensibile miglioramento della sintomatologia, ma, allo stesso tempo, non si può pretendere di seguire una dieta "a basso contenuto di Ni per sempre" ed è qui che nasce il rationale per il trattamento desensibilizzante specifico per il Ni.

### IL TRATTAMENTO IPOSENSIBILIZZANTE SPECIFICO

La vera ed unica opzione terapeutica risolutiva dell'allergia sistemica al nichel



è costituita dal Trattamento Iposensibilizzante Specifico (TIO Nichel) da assumere per via orale a dosi crescenti. Il TIO per il Ni è finalizzato all'induzione di uno stato di tolleranza immunologica e clinica nei confronti del metallo alle dosi normalmente assunte tramite la dieta. I meccanismi immunologici alla base del processo di desensibilizzazione, dagli studi fino ad ora condotti su modello animale e sull'uomo, evidenziano un effetto di immuno-modulazione sulle citochine prodotte sia dai linfociti Th1 che Th2 (ridotta produzione di IFN-gamma, IL-5, IL-13) in soggetti sottoposti al trattamento rispetto a quelli gestiti esclusivamente con il regime dietetico (32). I meccanismi di induzione della tolleranza sono stati comunque solo in parte delucidati. È stato osservato che, in seguito ad esposizione al Ni, negli individui allergici si ha una *up-regulation* di entrambe le cellule T CD4+ e CD8+ (33). Un sottotipo di cellule T CD4+, chiamate cellule T regolatorie, secerne IL-10 in misura maggiore negli individui non allergici rispetto a quelli allergici e questo può inibire la maturazione delle cellule dendritiche (34). Il trattamento iposensibilizzante per il Ni (35) consiste in capsule di gelatina dura (*nichel-free*, come dimostrato dall'analisi di assorbimento atomico) contenenti NiSO<sub>4</sub>•6H<sub>2</sub>O a differenti dosaggi (0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng e 500 ng) e cellulosa microcristallina come eccipiente (TIO Nichel, Lofarma SpA, Milano, Italia) (Figura 5).

Le capsule sono da assumere per via orale, preferibilmente al mattino prima di

colazione.

È fondamentale che durante la fase di induzione del trattamento, cioè quella in cui viene aumentata progressivamente la dose, il paziente debba continuare a seguire scrupolosamente la dieta povera di Ni. Nella seconda fase di mantenimento, in cui si diminuisce progressivamente

il dosaggio, al paziente viene chiesto di allargare progressivamente la dieta: la reintroduzione avviene partendo da alimenti a basso contenuto di Ni (< 200 µg/100 g) per poi passare ad alimenti a medio contenuto di Ni (da 200 a 500 µg/100 g) e successivamente ad elevato contenuto di Ni (> 500 µg/100



Figura 5

Schema posologico del trattamento iposensibilizzante per il nichel (TIO Nichel).

DOSAGGIO CRESCENTE	LUNEDÌ	MERCOLEDÌ	VENERDÌ
1ª settimana Cps da 0,1 ng			
2ª settimana Cps da 0,1 ng			
3ª settimana Cps da 1 ng			
4ª settimana Cps da 1 ng			
5ª settimana Cps da 10 ng			
6ª settimana Cps da 10 ng			
7ª settimana Cps da 100 ng			
8ª settimana Cps da 100 ng			
9ª settimana Cps da 500 ng			



g) (Tabella 2).

In questo modo, nell'arco di circa 12 mesi, un'elevata percentuale di pazienti (circa il 70-80%) che completa il trattamento riesce a tornare ad una dieta pressoché libera. In virtù del suo elevato profilo di sicurezza il trattamen-

to iposensibilizzante orale per il Ni è gestibile a domicilio dal paziente; sarà, tuttavia, indispensabile una supervisione periodica da parte dell'allergologo per gli adeguamenti posologici ed il monitoraggio clinico.

In corso di terapia, raramente i pazien-

ti possono presentare, soprattutto nelle fasi iniziali una ripresa (generalmente lieve) dei sintomi sistemici correlati al Ni; in tal caso occorre effettuare una riduzione posologica, assestandosi sulla dose più alta meglio tollerata fino al termine del ciclo.



## Bibliografia

1. Nucera E, Schiavino D, Calandrelli A et al. - Positive patch tests to Euro coins in nickel sensitized patients. *Br J Dermatol* 2004;150:500-3.
2. Ahlström MG, Thyssen JP, Mennè T et al. - Prevalence of nickel allergy in Europe following the UE Nickel Directive—a review. *Contact Dermatitis*. 2017; 77:193-200.
3. Ahlstrom MG, Thyssen JP, Wennervaldt M et al. - Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure, and treatment. *Contact Dermatitis*. 2019; 1-15.
4. Calnan CD- Nickel dermatitis. *Br J Dermatol*. 1956;68:229-236.
5. Larsen FS, Brandrup F - Nickel release from metallic buttons in blue jeans. *Contact Dermatitis*. 1980;6:298-299.
6. Santucci B, Ferarri V, Cristaudo C et al. - Nickel dermatitis from cheap earrings. *Contact Dermatitis*. 1989;21:245-248.
7. Oh JE, Lee HJ, Choi YW et al. - Metal allergy in eyelid dermatitis and the evaluation of metal contents in eye shadows. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1518-1521.
8. Thyssen JP, Skare L, Lundgren L et al. - Sensitivity and specificity of the nickel spot (dimethylglyoxime) test. *Contact Dermatitis*. 2010;62: 279-288.
9. Thomas P, Summer B - Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:501-509.
10. Bercovitch L, Luo J - Cellphone contact dermatitis with nickel allergy. *CMAJ* 2008;178:23-4.
11. Sharma AD - Relationship between nickel allergy and diet. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:307-12.
12. Dara SS - Trace elements: Pollution and control. In: Dara SS, editor. *A textbook of environmental chemistry and pollution control*. VIII revised ed. S. Chand and company Ltd: New Delhi; 2006; p. 177-216.
13. European Food Safety Authority (EFSA) - Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. Update 28 February 2018. *EFSA J*. 2015;13:1-202.
14. [http://www.foedevareallergi.dk/Hvad\\_skal\\_du\\_undgaa/Mad\\_med\\_meget\\_nikkel/lister\\_over\\_nikkel\\_i\\_mad/nikkel\\_i\\_mad\\_alfabetisk/nikkel\\_i\\_mad\\_alfabetisk.htm](http://www.foedevareallergi.dk/Hvad_skal_du_undgaa/Mad_med_meget_nikkel/lister_over_nikkel_i_mad/nikkel_i_mad_alfabetisk/nikkel_i_mad_alfabetisk.htm)
15. Martin SF. New concepts in cutaneous allergy. *Contact Dermatitis*. 2015;72:2-10.
16. Ricciardi L, Arena A, Arena E et al. - Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergy units. *Int J Immunopathol Pharmacol*;27:131-136.
17. Braga M, Quecchia C, Perotta C et al. - Systemic nickel allergy syndrome: nosologic framework and usefulness of diet regimen for diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013 Jul-Sep;26(3):707-16.
18. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
19. Rizzi A, Nucera E, Laterza L et al. - Irritable Bowel Syndrome and Nickel Allergy: What is the Role of the Low Nickel Diet? *J Neurogastroenterol Motil* 2017, 23: 101-108.
20. Stanghellini V, Tosetti C, Benedetto E et al. - Nickel sensitization in patients with gastro-esophageal reflux disease. *United European Gastroenterology Journal* 2016; 4(2): 184-190.
21. D'Alcamo A, Mansueto P, Soresi M et al. - Contact Dermatitis Due to Nickel Allergy in Patients Suffering from Non-Celiac Wheat Sensitivity. *Nutrients* 2017, 9, 103.
22. Cazzato IA, Vadrucchi E, Cammarota G et al. -Lactose intolerance in systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Apr-Jun;24(2):535-7.
23. Nucera E, Chini R, Rizzi A et al. -Eosinophilic oesophagitis (in nickel-allergic patient) regressed after nickel oral desensitization: A



### Bibliografia

case report. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33: 2058738419827771.

24. Lusi EA, Di Ciommo VM, Patrissi T et al. - High prevalence of nickel allergy in an overweight female population: a pilot observational analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0123265.

25. Yuk JS, Shin JS, Shin JY et al. -. Nickel Allergy Is a Risk Factor for Endometriosis: An 11-Year Population-Based Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139388.

26. Andrioli M, Trimboli P, Maio D et al. - Systemic nickel allergic syndrome as an immune-mediated disease with an increased risk for thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2015 Dec;50(3):807-10.

27. Calnan CD, Fregert S, Magnusson B - The International Contact Dermatitis Research Group. *Cutis* 1976;18:708-710.

28. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A -

Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unters Forsch*. 1984 Dec;179(6):427-31.

29. Schiavino D, Nucera E, Alonzi C et al. - A clinical trial of oral hyposensitization in systemic allergy to nickel. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 593-600.

30. Marzec Z - Alimentary chromium, nickel, and selenium intake of adults in poland estimated by analysis and calculations using the duplicate portion technique. *Nahrung*. 2004 Feb;48(1):47-52.

31. Tammaro A, Narcisi A, Di Russo PP et al. - Effects of oral hyposensitization therapy with nickel on haemoglobin and haematocrit values in sensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Apr-Jun;25(2):519-21.

32. Minelli M, Schiavino D, Musca F et al. - Oral hyposensitization to nickel induces clinical

improvement and a decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Jan-Mar;23(1):193-201

33. Cavani A, Mei D, Guerra E et al. - Patients with allergic contact dermatitis to nickel and nonallergic individuals display different nickel-specific T cell responses. Evidence for the presence of effector CD8+ and regulatory CD4+ T cells. *J Invest Dermatol*. 1998;111:621-628.

34. Cavani A, Nasorri F, Prezzi C et al. - Human CD4+ T lymphocytes with remarkable regulatory functions on dendritic cells and nickel specific Th1 immune responses. *J Invest Dermatol*. 2000;114:295-302.

35. Di Gioacchino M, Ricciardi L, De Pità O et al. - Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Ann Med* 2014;46:31-37. 11.



il

DOWNLOAD

può essere scaricato su:

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



# Quali evidenze sull'immunoterapia allergene specifica in real-life?

Diego Bagnasco, Elisa Testino

Clinica delle malattie respiratorie ed allergologia,  
Policlinico San Martino - IRCCS,  
Università degli studi di Genova, Genova.

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 2, 3: 89-96

### INTRODUZIONE

L'immunoterapia allergene specifica viene effettuata somministrando una quantità crescente di estratti allergenici, fino alla dose di mantenimento, al fine di ridurre la sensibilizzazione in soggetti allergici. Lo scopo ultimo di tale pratica è quello di limitare, o eliminare totalmente, i sintomi durante l'esposizione naturale all'allergene. Storicamente la prima via di somministrazione degli estratti allergenici, e pertanto la più utilizzata, è stata quella sottocutanea (SCIT). Tale metodica, seppur talvolta gravata da alcuni effetti collaterali, è stata a lungo l'unica modalità di somministrazione, sebbene non l'unica testata. Nella seconda metà del '900, sono state infatti proposte altre vie, quali quella gastrointestinale e bronchiale, senza tuttavia ottenere risultati sempre soddisfacenti. La prima via di somministrazione alternativa a quella sottocutanea, che abbia dimostrato analogo efficacia, è stata quella sublinguale (SLIT), che a partire dalla seconda metà degli anni '80, è stata am-

piamente sviluppata ed utilizzata, forte dei promettenti risultati in termini di efficacia, emersi dai trials clinici. Nel corso degli anni la via di somministrazione sublinguale è stata sempre più utilizzata nella pratica clinica quotidiana,

mostrando un continuo incremento dei trials clinici dedicati. Parallelamente agli studi randomizzati, anche al fine di osservare efficacia e sicurezza dei prodotti in una popolazione più eterogenea e meno selezionata, sono stati

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

• Real-life, estratti nativi • allergoidi • immunoterapia allergene specifica • SLIT  
SCIT, • efficacia • sicurezza • efficienza

*Nel corso degli anni l'immunoterapia allergene specifica si è ritagliata un ruolo sempre più centrale nel trattamento del paziente allergico. Assieme alla storica via di somministrazione sottocutanea, da quasi 30 anni si è associata la formulazione sublinguale, che ha permesso di semplificare la gestione del prodotto da parte dei pazienti mantenendo tuttavia la stessa efficacia e sicurezza. Parallelamente agli studi randomizzati sono stati sviluppati alcuni studi in real-life che hanno permesso di confermare, anche in pazienti non selezionati dai criteri di inclusione ed esclusione, efficacia, efficienza e sicurezza dell'immunoterapia allergene specifica. Grazie agli studi in real-life è stato inoltre possibile valutare l'effetto dell'immunoterapia dal punto di vista farmaco economico, con la dimostrazione di un risparmio riguardante costi diretti ed indiretti, nei pazienti trattati confrontandoli a quelli non trattati. In conclusione gli studi real-life, come quelli randomizzati, hanno confermato una rassicurante sicurezza ed una promettente efficacia dell'immunoterapia allergene specifica, con alcune differenze tra i prodotti contenenti estratti nativi (allergeni) e quelli che contengono allergoidi, questi ultimi con un miglior profilo di sicurezza.*

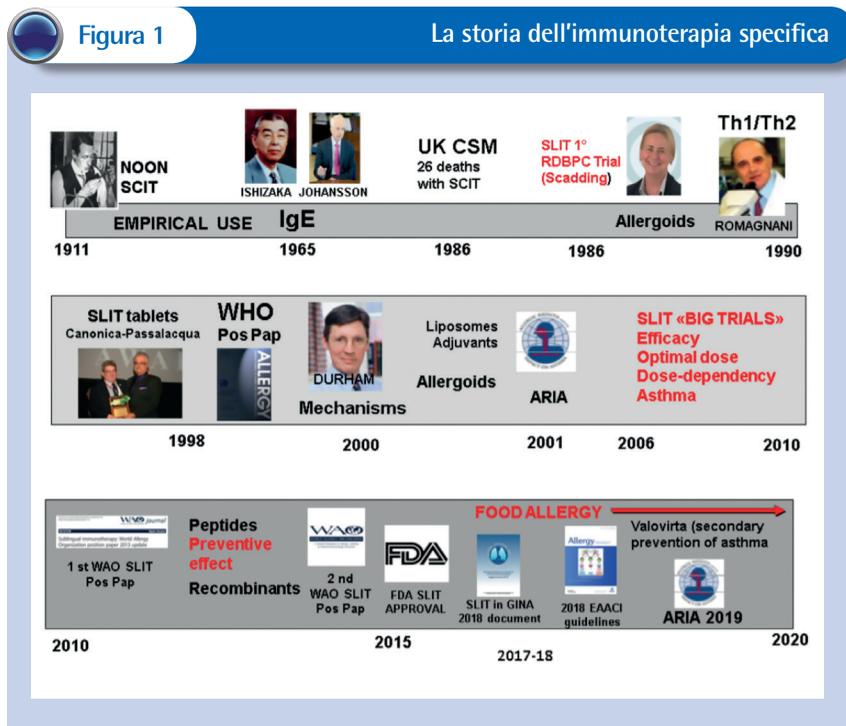


effettuati studi in *real-life*. Le evidenze della vita reale infatti hanno permesso di valutare l'effetto dell'immunoterapia in pazienti "reali" e non selezionati dai criteri di inclusione ed esclusione dettati dai trials clinici, che talvolta sono risultati essere troppo severi.

### STORIA DELL'IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA

Il primo tentativo di approccio empirico all'immunoterapia allergene specifica venne fatto da Noon nel 1911 quando, al fine di "vaccinare" contro alcune "tossine aerogenetiche", tentò l'inoculazione sottocutanea di una rudimentale miscela di allergeni (1).

Nonostante la logica di fondo non fosse completamente corretta, in questo modo Noon riuscì comunque a ridurre gli effetti dei sintomi della febbre da fieno; questa evidenza spinse pertanto lo sviluppo di nuovi tentativi di desensibilizzazione verso diversi allergeni negli anni successivi. Il primo vero studio randomizzato controllato (RCT) effettuato nel 1954 da Frankland (2), e successivamente un altro studio, pubblicato da Johnstone (3) dimostrarono poi come la SCIT fosse in grado di modificare la storia naturale delle allergie respiratorie. Nonostante la provata efficacia, nella pratica clinica quotidiana e nei primi *trials* clinici randomizzati-controllati, per più di 50 anni, fino alla prima metà degli anni '60 la SCIT rimase una metodica quasi totalmente empirica, con dosi di allergeni codificate grossolanamente



(Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica W. da Allergy DOI:10.1111/all.14113)

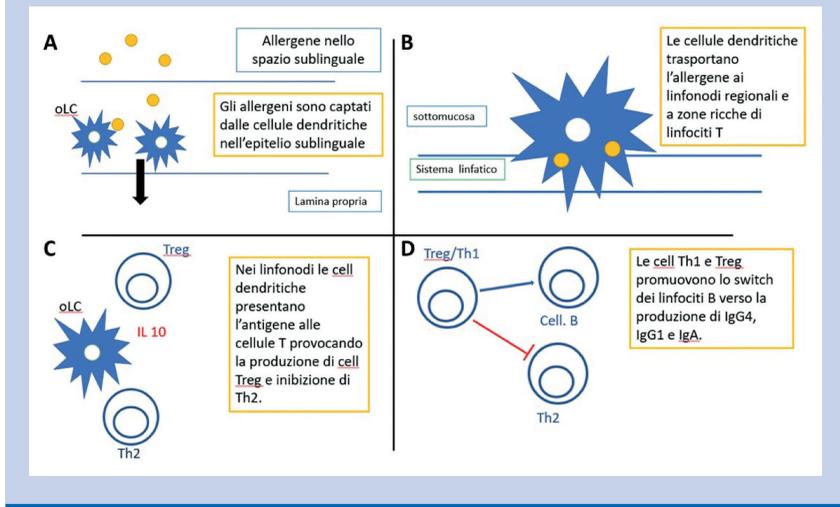
da clinici e sperimentatori, ed un meccanismo di azione non del tutto noto. È infatti nel 1965 che, in seguito alla scoperta delle immunoglobuline (Ig) E, si riuscì a comprendere più a fondo quanto accade in seguito alla somministrazione di una miscela allergenica (4). Parallelamente ad una efficacia sempre maggiore, anche legata a più approfondite conoscenze immunologiche, e ad uno sviluppo di prodotti sempre più codificati, si iniziarono ad osservare e valutare gli effetti collaterali legati alla somministrazione dei vari prodotti. Proprio riguardo alla sicurezza dell'immunoterapia allergene specifica, nella

seconda metà degli anni '80, il British Committee for the Safety of Medicines (CSM) (5), descrisse 26 casi di decesso in pazienti trattati con SCIT, a cui andavano sommati quelli dei pazienti trattati negli Stati Uniti (6). L'evidenza dei decessi con la somministrazione sottocutanea impose nuovi approfondimenti e riflessioni riguardo al rapporto rischio/beneficio, anche a fronte della commercializzazione di nuovi prodotti specifici e sempre più efficaci e sicuri per il trattamento delle principali patologie target per l'immunoterapia (asma e rinite) somministrabili attraverso vie di somministrazioni alternative.. Una più



Figura 2

Meccanismo di azione della via di somministrazione sublinguale



attenta analisi ha tuttavia permesso di riconoscere, nella maggior parte dei casi, una “causa umana” legata a dosi scorrette o errori nella somministrazione come causa di decesso o eventi avversi seri (7,8). Nonostante ciò, dopo il rapporto CSM le vie di somministrazione alternative a quella sottocutanea furono prese in maggior considerazione, prime fra tutte quelle orali e bronchiali, che però non risultarono del tutto soddisfacenti. Successivamente si formularono prodotti da somministrare per via nasale (9) e sublinguale, che si dimostrarono di analoga efficacia, ed ovviamente meno invasive rispetto alla via sottocutanea. Nel tempo i prodotti da somministrare per via sublinguale presero il sopravvento in virtù della loro semplicità di uso. In particolare uno studio effettuato con successo su un campione di 128 pazienti

allergici agli acari, suscitò grande interesse nel mondo scientifico ed aprì la porta ad ulteriori studi che apparvero rapidamente sul panorama scientifico internazionale (10).

Pochi anni dopo venne poi effettuato il primo *trial* clinico con somministrazione sublinguale mediante tablets, utilizzando compresse di allergoide di acaro della polvere, che fu in grado di confermare, ancora una volta ma attraverso un prodotto differente, l'efficacia clinica e la down-regulation dell'infiammazione allergica nei pazienti trattati (11)(Figure 1-2).

Rispetto agli studi precedentemente eseguiti fino al momento, utilizzando la somministrazione sublinguale, questo ha permesso di valutare due elementi nuovi e di sicuro interesse, l'utilizzo di un allergoide (estratto modificato chi-

micamente) e non di un estratto nativo (allergene), e quello di una formulazione in tablets del prodotto. La scelta di non utilizzare un allergene ma un allergoide, è stata ed è tuttora motivata dal limitare il rischio di effetti collaterali in virtù di una ridotta allergenicità (capacità di essere riconosciuto dalle IgE) e allo stesso tempo di poterlo somministrare per via sublinguale dal momento che la modifica chimica non ha alterato significativamente le dimensioni molecolari delle componenti che ne costituiscono il principio attivo (11).

La sicurezza dello stesso è stata poi ulteriormente confermata alcuni anni più tardi con uno studio di *post-marketing* su 198 pazienti, trattati con SLIT per allergopatia respiratoria (12). La comparsa di eventi avversi è stata segnalata nel 7,5% del campione totale, e l'intervento medico (anti-istaminici) è stato necessario solo in 6 pazienti (13). In una recente analisi effettuata sui prodotti contenenti allergoidi, su più di 15 milioni di somministrazioni sono stati segnalati solamente 25 casi di eventi avversi, solamente 2 definibili come seri (14). Nelle analisi di farmacovigilanza sui prodotti che utilizzano allergeni e non allergoidi, in una pooled analysis del 2015 si sono evidenziati 12 casi di anafilassi, considerate dai clinici come correlabili ai prodotti utilizzati, la cui metà delle reazioni è insorta entro la prima mezz'ora dalla somministrazione (15). I *trials* clinici e gli studi di farmacovigilanza hanno quindi evidenziato un buon profilo di sicurezza indipendentemente dal tipo di prodotto utilizzato, nonostante ciò l'utilizzo di allergoidi



sembra poter garantire una più rassicurante safety rispetto a prodotti che utilizzano allergeni, certamente efficaci e di qualità, ma che impongono una più attenta osservazione per quanto riguarda una più elevata incidenza di effetti collaterali, tra cui l'anafilassi, descritta in letteratura.

### EFFICACIA E SICUREZZA DELL'IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA

L'efficacia dell'immunoterapia allergene specifica è stata ampiamente dimostrata, relativamente al suo effetto nella riduzione dei sintomi e nel consumo dei farmaci. Numerosi trials clinici randomizzati e controllati hanno valutato gli effetti dell'immunoterapia, dapprima in soggetti trattati con la somministrazione sottocutanea, successivamente anche con quella sublinguale. L'efficacia dell'immunoterapia è stata valutata con successo sia per quanto riguarda la rinite allergica che nel caso dell'asma (16). Nel corso degli anni è stata valutata l'efficacia del prodotto anche nel caso della congiuntivite allergica, della dermatite atopica e di altre patologie allergene mediate (17-19). Per quanto riguarda la sicurezza dei prodotti ad ora in commercio sappiamo che nel caso della via sottocutanea, nel tempo siano stati segnalati alcuni effetti collaterali, talvolta anche seri, cosa che risulta inferiore nel caso della somministrazione sublinguale. Sicuramente, per quanto gli studi clinici controllati provvedano a fornirci evidenze rigorose sulla sicurezza, delle informa-

zioni maggiormente minuziose possono essere evinte dagli studi di sorveglianza post-marketing, che permettono di monitorare ed analizzare gli effetti collaterali segnalati dai clinici e dai pazienti in una situazione più aderente alla realtà.

### DIFFERENZE TRA RCTs E *REAL-LIFE*

Il concetto di studio in *real-life* (RL), al fine di completare la valutazione degli effetti di un farmaco al di fuori della pratica di laboratorio, venne introdotto negli anni '70 (20). Dagli anni successivi, ed ancora oggi, la ricerca ha rivolto maggiormente la sua attenzione sugli studi randomizzati controllati (RCTs), utilizzando come prima scelta nello studio di nuovi farmaci. I RCTs risultano essere più robusti di uno studio il RL per l'analisi di prodotti non ancora commercializzati e nelle varie fasi degli studi clinici. L'obiettivo della randomizzazione infatti è quello di rendere omogenea la distribuzione dei fattori prognostici tra due gruppi di pazienti e conseguentemente, se un *trial* è condotto ed analizzato correttamente, attribuire al farmaco l'eventuale differenza di esiti tra i due o più gruppi analizzati. Ad oggi questa metodologia risulta pertanto fondamentale per il normale sviluppo delle nuove molecole prossime alla commercializzazione, con lo scopo di valutarne le caratteristiche principali, gli effetti sui pazienti, permettendo di confrontarli con il placebo, e monitorare approfonditamente la sicurezza del farmaco in studio (21). Nonostante l'indubbia utilità dei RCTs è tut-

tavia noto come vi sia una differenza tra i pazienti che vengono arruolati nei *trials* clinici randomizzati e quelli che nella vita reale poi assumono i farmaci testati. La causa di ciò sembra essere dovuta ai criteri di inclusione ed esclusione che, talvolta, possono essere troppo rigidi con il risultato di non includere pazienti che invece, dopo la commercializzazione del prodotto, potranno utilizzarlo. Numerosi studi che hanno confrontato le caratteristiche dei pazienti dei RCTs con quelli della RL hanno permesso di dimostrare che i soggetti randomizzati hanno normalmente una età inferiore rispetto ai pazienti reali, un miglior fitness e generalmente, come già detto, ridotte co-morbilità (22-24). Da analisi effettuate osservando gli studi presenti in letteratura, risulta che si possa giungere alle stesse conclusioni anche nel caso dell'immunoterapia allergene specifica (25), con pazienti "reali" per certi aspetti differenti rispetto a quelli randomizzati nei *trials* registrativi. Pertanto, anche nel caso dell'immunoterapia allergene specifica, così come per altre realtà terapeutiche, risulta importante valutare retrospettivamente l'effetto dei prodotti che vengono prescritti, ed utilizzati dai pazienti, nella pratica clinica quotidiana (Figura 3).

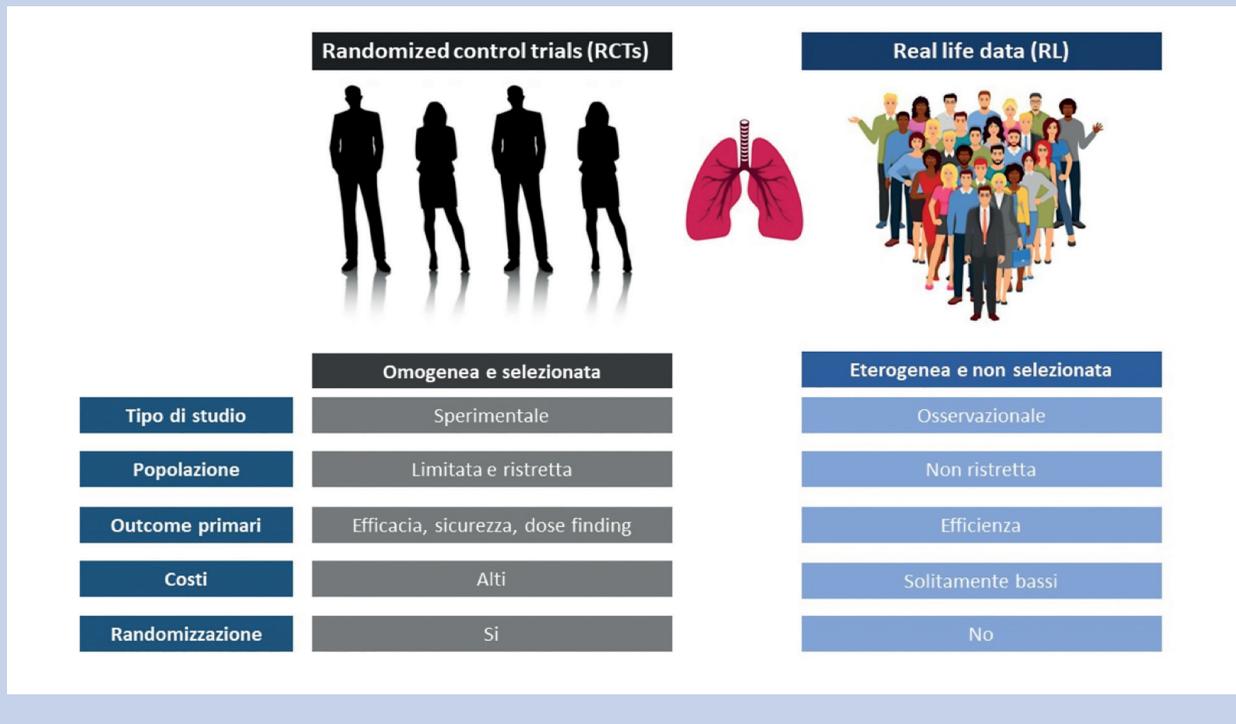
### GLI STUDI IN *REAL-LIFE*

Nonostante quanto premesso nei capitoli precedenti riguardo alla loro indubbia utilità, il primo studio in *real-life* sull'immunoterapia allergene specifica venne condotto solamente nel 2004. In questo studio che ha visto



Figura 3

Caratteristiche dei trials clinici randomizzati a confronto con la real life



(Modificata da Bagnasco D, Caminati M, Passalacqua G, Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2019 4.doi10.1097/ACI.0000000000000600.)

randomizzare 511 pazienti con rinite allergica con o senza asma l'immunoterapia allergene specifica si è dimostrata efficace nel dimezzare i *clinical score*, relativi a sintomi + assunzione di farmaci, nei soggetti trattati con SLIT rispetto a quelli trattati con i soli farmaci sintomatici. In questo campione di pazienti si è poi osservato un significativo effetto dell'immunoterapia nel ridurre l'iperattività bronchiale. La SLIT, in questo contesto si è dimostrata inoltre efficace nel ridurre l'insorgenza di nuove sensi-

bilizzazioni cutanee (26).

Proprio per quanto detto in precedenza, riguardo ai motivi per cui la *real-life* viene valutata così attentamente, i principali *end-points* che ci si è posti sono relativi all'efficacia ed alla sicurezza.

### EFFICACIA ED EFFICIENZA

Per le caratteristiche proprie dei disegni degli studi, descritte precedentemente, nei RCTs solitamente viene valutato

principalmente il primo di questi due parametri, quindi l'efficacia, generalmente prendendo in considerazione la riduzione dell'impegno dei sintomi nei pazienti trattati, quale che sia la patologia di base, e il monitoraggio del consumo dei farmaci che vengono assunti dai pazienti come "sintomatici" al fine di garantire il controllo della malattia. Per quanto riguarda gli studi in *real-life* viene invece più facilmente analizzata l'efficacia "sul campo" (*effectiveness*), ovvero l'efficacia realizzata nelle



condizioni pratiche di applicazione di un dato trattamento. In questi ultimi studi sono stati utilizzati solitamente, quali parametri principali la variazione dell'utilizzo di farmaci sintomatici dopo la sospensione dell'immunoterapia, l'uso di farmaci antiasmatici e l'eventuale esordio di asma nei soggetti rinitici.

I principali risultati delle evidenze in *real-life*, per il parametro descritto in questo capitolo, sono stati confortanti. L'immunoterapia, sia essa sottocutanea o sublinguale, è risultata particolarmente efficace nel ridurre l'utilizzo di farmaci sintomatici. L'immunoterapia è sembrata inoltre efficace nel modulare l'insorgenza di asma nei soggetti affetti migliorandone il controllo, riducendo l'utilizzo dei farmaci inalatori al bisogno e rallentando la progressione di malattia (27).

Un discorso a parte deve essere effettuato per i pazienti asmatici, sappiamo infatti come in questa categoria di soggetti, oltre al controllo dei sintomi ed alla riduzione delle esacerbazioni, solitamente vengano considerati altri parametri per valutare l'efficacia di un farmaco. Normalmente uno di questi è legato all'utilizzo di corticosteroidi per via sistemica in caso di mal controllo dei sintomi (28). Sappiamo infatti quanto possano essere invalidanti gli effetti a lungo termine di una terapia steroidea sistemica, spesso utilizzata come farmaco di emergenza dai pazienti asmatici (29). Sebbene molto spesso la sola aderenza alle terapie inalatorie (ICS) prescritte sia sufficiente a controllare i sintomi dei pazienti (30), talvolta que-

sto non è necessario e si ricorre ad altre terapie od all'incremento del dosaggio e della frequenza delle assunzioni dei farmaci inalatori stessi. Come già accennato in precedenza, alcuni *trials* clinici hanno valutato l'effetto dell'immunoterapia allergene specifica nel controllare i sintomi, altri studi invece hanno voluto osservare quanto questo approccio terapeutico sia in grado di ridurre i cicli di steroide assunti dal paziente. In questo caso le evidenze in *real-life* sono state particolarmente utili anche per monitorare i pazienti per lungo tempo. Al fine di valutare l'efficacia della SLIT come *sparing effect* per l'assunzione di steroide inalatorio, in uno studio osservazionale sono stati arruolati 90 bambini sottoposti a SLIT per allergeni tra il 2010 ed il 2014. L'analisi dei dati ha permesso di dimostrare che la somministrazione di ICS è stata risparmiata in media nel 70% dei trattati, con picchi che hanno superato il 90% nei mono-sensibilizzati. Grazie al lungo periodo di osservazione si è anche potuta notare una efficacia significativamente maggiore nell'evitamento dei ICS proporzionale alla durata della terapia (31). Per quanto riguarda il risparmio di farmaci steroidei sistemici non vi sono evidenze in *real-life* a tal riguardo.

Una coorte molto ampia di pazienti, 118.754 soggetti affetti da rinite, ma senza evidenze di patologie dell'albero bronchiale, è stata analizzata con il fine di osservare l'effetto dell'immunoterapia sull'asma. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto dell'immunoterapia allergene specifica sull'insorgenza di asma nei soggetti

trattati (con SCIT o SLIT) rispetto a quelli trattati con la sola terapia farmacologica. In questo particolare studio sono stati valutati gli effetti preventivi dell'immunoterapia allergene specifica, analizzando l'insorgenza di asma nei soggetti divisi in tre gruppi, un primo trattato solamente con farmaci sintomatici, un secondo con la sola SCIT ed un altro con la sola SLIT. Il tasso di insorgenza di asma nei pazienti trattati con la terapia immunizzante, si è stabilito all'1.4%, valore sensibilmente inferiore rispetto a quanto evidenziato nella coorte trattata solamente con farmaci sintomatici (32). Oltre alle importanti valutazioni riportate fino ad ora, si è voluto valutare l'effetto della terapia sulla qualità di vita nei pazienti trattati. Il parametro della qualità della vita è stato ricercato, in contesto di *real-life*, in soggetti affetti da rinite. Un primo studio ha osservato l'effetto della SCIT in 248 individui attraverso la compilazione di un questionario dedicato, alla fine dello studio si evince un effetto dell'immunoterapia, in grado di migliorare sensibilmente la qualità della vita nei soggetti trattati (33). Anche la via di somministrazione sublinguale è stata successivamente valutata, ed è stata in grado parimenti di incrementare la qualità della vita in soggetti trattati per acari e graminacee (34).

### SICUREZZA

Parallelamente all'efficacia di un prodotto o di un farmaco è sicuramente importante valutarne anche la sicurezza. Sebbene già nei *trials* clinici questo im-



portante outcome sia stato ampiamente osservato, gli studi in *real-life* aggiungono fondamentali nozioni proprio per il fatto che i pazienti trattati non sono stati selezionati utilizzando criteri di inclusione od esclusione e quindi possono avere diverse co-morbilità sulle quali, potenzialmente un farmaco può in qualche modo interferire. I dati relativi ad uno studio che ha visto arruolare 133 pazienti asmatici o rinitici, trattati per almeno 12 mesi con SCIT hanno evidenziato una percentuale di eventi avversi piuttosto ridotta, con l'8% dei pazienti che ha sviluppato 14 reazioni sistemiche immediate, descritte come lievi-moderate, nessuna con necessità di ricovero. Parallelamente alla safety, in questo studio, è stato anche dimostrato un effetto dell'immunizzazione sulla riduzione dei farmaci assunti sia dai pazienti asmatici che rinitici (35). In un secondo studio in cui sono stati presi in considerazione 2927 pazienti trattati con SCIT con un allergoide, il 16,3% dei pazienti ha avuto reazioni locali, mentre solo l'1,6% dei bambini e lo 0,8% degli adulti ha avuto reazioni sistemiche, ed in nessun caso sono stati segnalati episodi di anafilassi (36). Per quanto riguarda la SLIT, in un'analisi retrospettiva dei dati relativi a più di 1 milione di dosi somministrate fino al 2000 sono stati segnalati 11 casi di anafilassi, non fatali (37). In una analisi successiva si è stimata una incidenza di 2,7 reazioni ogni 1000 dosi di SLIT, delle quali solamente lo 0,056% è stata classificata come severa (addominalgia, vomito, orticaria)(38).

Le evidenze in *real-life* confermano

quanto già emerso precedentemente nei trials clinici, dove il profilo di sicurezza è apparso molto rassicurante. Sia per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, che per la formulazione sublinguale, studi in *real-life* hanno infatti evidenziato pochi effetti collaterali, di rado seri, ed alcuni episodi di anafilassi conseguenti alla somministrazione sublinguale di estratti nativi.

### FARMACO-ECONOMIA

Un aspetto di sicuro interesse, associato a quello dell'efficacia e della sicurezza dei farmaci, è sicuramente quello dell'impatto economico di un prodotto messo in commercio. L'impatto farmaco economico dell'immunoterapia allergene specifica risulta essere inoltre particolarmente interessante da valutare per via del fatto che i vari sistemi sanitari regionali si differenziano per quanto riguarda la rimborsabilità dei diversi prodotti. Proprio al fine di approfondire tale situazione, uno dei primi studi effettuati in *real-life*, si è occupato di valutare la disponibilità dei pazienti a pagare interamente la terapia proposta dai clinici. Lo studio ha dimostrato che, indipendentemente dai vari fattori sociali con i quali i pazienti erano stati sotto classificati, gli stessi erano per la maggior parte disponibili all'acquisto della terapia prescritta dal medico (39). Un secondo studio effettuato utilizzando i database dei medici di medicina generale, con il fine di valutare l'uso di terapia al bisogno (OCS), ricoveri ospedalieri e visite non programmate dallo stesso MMG e dagli

specialisti, nei pazienti trattati con immunoterapia specifica, ha dimostrato che i pazienti trattati necessitavano di minori risorse, permettendo quindi un significativo risparmio dei costi (40).

### CONCLUSIONI

In conclusione da anni l'immunoterapia allergene specifica si può considerare una valida scelta terapeutica per i soggetti affetti da allergopatie. È stata provata, sia negli studi clinici che nella *real-life*, l'efficacia sia delle formulazioni sottocutanee che di quelle sublinguali con un profilo di sicurezza rassicurante. In particolar modo per quanto riguarda la via sublinguale, è stata osservata una parziale differenza tra i prodotti contenenti allergeni e quelli contenenti allergoidi, risultati quest'ultimi gravati da un minor numero di eventi avversi e di gravità rispetto ai primi. Gli studi di *real-life* che sono stati effettuati nel *post marketing* hanno inoltre permesso di evidenziare come l'immunoterapia si sia dimostrata una terapia virtuosa anche dal punto di vista economico, riducendo la spesa diretta relativa all'utilizzo di farmaci al bisogno e di visite non programmate, ed indiretta con riduzione delle giornate lavorative perse, associate ad una miglior qualità della vita. Con la nuova stesura delle linee guida GINA per l'asma, dove l'immunoterapia allergene specifica viene indicata come scelta terapeutica nei soggetti allergici e controllati dalle terapie inalatorie, il ruolo dell'ITS risulta e risulterà sempre più centrale nell'approccio di pazienti con questa patologia respiratoria.



## Bibliografia

1. Noon L- Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 177(4580): 1572-1573.
2. Frankland AW - Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1965; 28(1):1-11.
3. Johnstone DE, Dutton A.- The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children, a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42(5):793-802.
4. Ogawa M, Kochwa S, Smith C et al.- Clinical aspects of IgE myeloma. *N Engl J Med.* 1969; 281:1217-1220
5. Committee on the safety of medicines. CSM update: desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:948
6. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, et al.- Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 79(4):660-77.
7. Aaronson DW, Gandhi TK.- Incorrect allergy injections: Allergists' experiences and recommendations for prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 1(4): 161-173.
8. Cox L, Aaronson D, Casale TB, et al.- Allergy Immunotherapy Safety: Location Matters!. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2013; 1(5): 455-457.
9. Andri L, Senna G, Betteli C, et al.- Local nasal immunotherapy for Dermatophagoides-induced rhinitis: efficacy of a powder extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 May;91(5):987-96.
10. Scadding GK, Brostoff J.- Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Exp Allergy* 1986; 16(5):483-491.
11. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al.- Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351(9103): 629-632.
12. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre, et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy.* 2001 Oct;56(10):989-92.
13. Compalati E, Incorvaia C, Urbano S, et al. The safety of carbamylated monomeric allergoids for sublingual immunotherapy. Data from a pharmacovigilance study. *Immunotherapy* 2019 (in press).
14. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 May;14(5):777-88
15. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. - Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 72(12):1825-1848.
16. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. - Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 66(6): 740-752.
17. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al.- Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 72(11):1597-1631.
18. Calderón MA, Casale TB, Togias A, et al.- Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 68 (7): 629-632.
19. Levi L.-Stress and distress in response to psychosocial stimuli. Laboratory and real life studies on sympathoadrenomedullary and related reactions. *Acta Medica Scand Suppl.* 1972; 528:1-166.
20. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI et al. Randomized controlled trials – A matter of design. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2016; 12:1341–1349.
21. Y.B. Karanis, F.A. Bermudez Canta, L. Mitrofan et al. - 'Research' vs 'real world' patients: the representativeness of clinical trial participants. *Ann Oncol.* 2016; 27 (6).
22. Bagnasco D, Milanese M, Rolla G et al. -The North-Western Italian experience with anti IL-5 therapy and comparison with regulatory trials. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1): 34.



# Flussi migratori, allergie e marcia allergica: un aggiornamento

Gianfranco Vitiello<sup>1</sup>,  
Benedetta Biagioni<sup>2</sup>,  
Paola Parronchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Libero Professionista,  
Specialista in Allergologia e Immunologia  
Clinica, Larino (CB)  
<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale  
e Clinica, Università degli Studi di Firenze,  
Firenze

Not Allergol 2019; vol. 37: n. 2, 3: 97-103

### INTRODUZIONE

La marcia allergica è definita come la progressione delle manifestazioni cliniche di atopia negli anni ed è il risultato dell'azione di vari fattori ambientali su di un individuo geneticamente predisposto, pur non essendo noto quale di questi due fattori, ambiente o costituzione genetica, sia più influente (1). In questa duplice relazione, quindi, lo studio dei flussi migratori potrebbe essere di ausilio per definire con più chiarezza il concetto di marcia allergica.

### L'INFLUENZA DELL'AMBIENTE

È noto che l'esposizione ambientale è necessaria per lo sviluppo e la progressione dell'atopia essendo responsabile di quella azione di rimodellamento del sistema immunitario che inizia dalla nascita e forse anche in utero (2). Biodiversità, gap rurale-urbano e pressione dei patogeni sono i tre fattori importanti con cui l'ambiente influenza lo sviluppo delle allergie.

### **Biodiversità, gap rurale-urbano ed allergia**

Con il termine di biodiversità si intende la variabilità degli organismi viventi in tutti gli ecosistemi (3). La perdita della biodiversità è stata correlata all'aumento dell'incidenza delle patologie infiammatorie croniche, tra le quali sono comprese anche le malattie allergiche. La riduzione dell'esposizione al microbiota ambientale così come possedere un microbiota poco differenziato condurrebbero ad un pre-

ferenziale switch del sistema immunitario verso un fenotipo Th2, ovvero di tipo allergico e ad una contemporanea riduzione delle cellule T regolatorie (4). Infatti, diversi studi hanno dimostrato come, in popolazioni geneticamente simili (se non identiche), il diverso grado di urbanizzazione (e, quindi, anche di biodiversità) sia importante per l'incidenza di patologie allergiche. Le popolazioni geneticamente identiche che hanno permesso di corroborare l'ipotesi dell'importanza della biodiversità sono

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- allergia • biodiversità • epidemiologia • genetica • migranti
- infestazione parassitaria • inquinamento • flussi migratori • marcia allergica

*L'atopia può essere definita come il risultato dell'azione dei fattori ambientali in soggetti geneticamente predisposti e l'analisi delle nuove popolazioni che dipendono dai flussi migratori suggerisce interessanti dati per le possibili influenze reciproche tra geni e ambiente. In questa revisione della letteratura, sono presi in considerazione quei fattori che influiscono sull'insorgenza dell'atopia nelle popolazioni migranti: 1) la perdita della biodiversità e l'effetto dell'industrializzazione; 2) la duplice azione delle infestazioni parassitarie; 3) il rapporto tra etnia, genetica e rischio di atopia. Passiamo anche in rassegna la letteratura sulla relazione tra flussi migratori e sviluppo di atopia in Italia.*



due: gli abitanti della Karelia che sono distribuiti tra Finlandia e Russia e gli Utteriti/Amish negli Stati Uniti d'America. Gli abitanti della Karelia avevano vissuto uniti in una zona orientale della penisola scandinava per moltissimi anni prima di essere distribuiti tra Finlandia e Unione Sovietica nel secondo dopoguerra. Mentre la parte di popolazione che viveva in Finlandia ha subito processo di industrializzazione di tipo occidentale, la porzione che viveva in Russia ha mantenuto uno stile di vita rurale. Al momento della separazione, la prevalenza di atopia era omogenea in tutta la popolazione, tuttavia nelle generazioni successive si è potuto assistere ad un aumento esponenziale della prevalenza di asma bronchiale e rinite allergica circoscritto alla porzione di kareliani che era stata inclusa nel territorio finlandese (5,6).

L'esempio degli Utteriti e degli Amish è ancora più emblematico. Geneticamente identici, gli Utteriti hanno scelto di vivere in ambiente rurale ma applicando un tipo di agricoltura industrializzato, mentre gli Amish hanno mantenuto un'agri-

coltura tradizionale, senza l'utilizzo di macchine o automazione. Negli Amish, inoltre, le abitazioni sono a stretto contatto con le stalle e le rimesse e pertanto l'esposizione agli animali da fattoria avviene fin dai primi mesi di vita, mentre il nucleo abitativo degli Utteriti si trova normalmente distante. In queste due popolazioni, la prevalenza di malattie allergiche è risultata essere sei volte inferiore negli Amish rispetto agli Utteriti. Questa differenza è stata messa in relazione all'esposizione a una maggiore quantità di endotossina batterica presente nelle case (fino a 6.8 volte maggiore nelle case degli Amish rispetto agli Utteriti), che è protettiva per lo sviluppo di asma allergico anche in un modello murino (7).

Per quanto riguarda le popolazioni migranti, il passaggio ad uno stile di vita occidentale espone ad un ampio range di agenti inquinanti sia ambientali, verso i quali i soggetti potevano già essere stati esposti anche nel Paese di origine (ad es. incendi, eruzioni vulcaniche, tempeste di sabbia), sia correlati alle attività umane (es. fumi causati da motoveicoli, indu-

strie, inceneritori, pesticidi, biomasse), così come a nuovi inquinanti cosiddetti indoor (es. il fumo di sigaretta) (8,9). Peraltro, questi stessi agenti sarebbero in grado di alterare la qualità dell'aria, la distribuzione delle piante ma anche la produzione di polline, rendendosi responsabili dell'aumento dell'allergenicità e della diffusione degli allergeni (10).

L'aumentata prevalenza di allergopatie nei migranti potrebbe essere anche correlata a fattori dietetici. Come esempio, alcuni studi hanno osservato come il consumo di alimenti preparati nei *fast-food* e nei *take-away* combinato alla riduzione dell'introito di frutta e verdura, correlasse positivamente con l'aumento della prevalenza delle malattie allergiche (11). Viceversa, una precoce introduzione della dieta mediterranea risulterebbe protettiva per l'insorgenza di atopia (12).

Capire l'esatto *timing* della marcia allergica nei soggetti che subiscono il processo di urbanizzazione è assai intrigante da indagare. Sicuramente, più lungo è il tempo di permanenza nell'ambiente industrializzato, più è alta la probabilità di sviluppare atopia (13). Migrare in giovane età rappresenta un fattore di rischio per una maggiore sensibilizzazione a parità di anni di permanenza (14). La prevalenza di atopia, poi, tende a crescere con il passare delle generazioni e già fino dalla II generazione la percentuale di soggetti sensibilizzati è praticamente sovrapponibile a quella della popolazione locale. Inoltre, gli immigrati di II generazione con un solo genitore nato in un Paese in via di sviluppo presentano più alto rischio di atopia rispetto a coloro in cui entrambi i genitori sono nati all'estero (15).

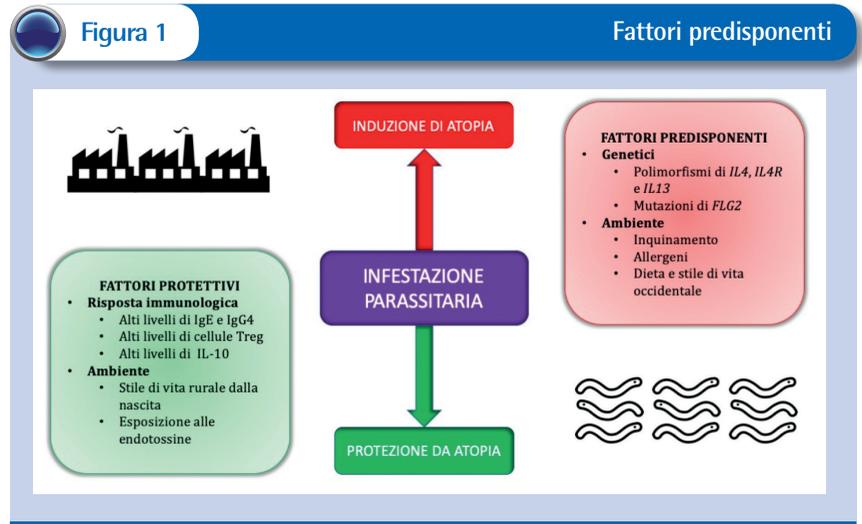




### La pressione dei patogeni

Negli ultimi anni, il ruolo delle infestazioni parassitarie nello sviluppo delle patologie allergiche ha acquistato sempre maggiore interesse. In particolare, i parassiti potrebbero svolgere una duplice attività azione (pro-contro) a seconda del tipo di elminto coinvolto, della carica parassitaria, del *timing* di esposizione e, non ultimo, delle caratteristiche genetiche del soggetto (16).

Un chiaro esempio dell'influenza negativa dell'infestazione parassitaria sullo sviluppo delle allergie è fornito dai Falascia, una popolazione etiopie di religione ebraica che in due ondate migratorie (1984 e 1991) si è trasferita in Israele per motivi politici. Al loro arrivo, la maggior parte dei soggetti presentava infestazioni parassitarie di vario tipo con conseguenti elevati livelli di IgE circolanti, in assenza di alcuna sensibilizzazione allergica. L'intera popolazione ha ricevuto un'adeguata terapia anti-parassitaria e, ad una rivalutazione dopo 3 anni dall'arrivo in Israele, la prevalenza di allergia era pari all'11%. In un'altra coorte etiopie residente in Israele da più di 8 anni, inoltre, è stata dimostrata una prevalenza di rinite e asma bronchiale addirittura più alta della stessa popolazione residente (17). Allo stesso modo, in Venezuela, il trattamento antielmintico nei bambini aveva determinato un aumento della prevalenza di atopìa dal 17% al 68% dopo solo due anni di follow-up (18). Infine, in un ulteriore studio che ha nuovamente considerato una coorte di etiopi, si confermava l'effetto protettivo delle infestazioni parassitarie sulla progressione verso l'asma bronchiale in soggetti allergici (19).



Tuttavia, questi dati così suggestivi non hanno trovato conferma in studi condotti in altre Regioni tropicali o in Cina, dove coesistono uno stile di vita più occidentale insieme ad alte cariche parassitarie nello stesso ambiente (16). Per esempio, trattamenti anti-elmintici non hanno provocato alcun aumento della prevalenza di atopìa in bambini ecuadoregni dopo un follow-up di 12 mesi 18, mentre uno studio condotto in Cina ha mostrato una stretta correlazione tra infestazione da *A. lumbricoides* e sviluppo di asma allergico (20). La sensibilizzazione allergica di questi individui potrebbe essere favorita dalla cross-reattività dovuta a determinanti carboidratici (CCD), chiamati N-glicani complessi, presenti nelle glicoproteine delle piante e degli invertebrati e, quindi, anche nei parassiti. Questa ipotesi ha trovato conferma in uno studio indonesiano in cui bambini non allergici presentavano elevatissima percentuale di sensibilizzazione (dal 65% all'85%) verso allergeni

alimentari (21). In questo stesso modo, la presenza di ascariasi potrebbe essere causa di sensibilizzazione verso l'acaro della polvere per la cross-reattività con la tropomiosina (22).

Le più recenti ipotesi hanno quindi prospettato che i parassiti siano una sorta di "Giano Bifronte" (Figura 1).

Da una parte, essi svolgerebbero una chiara azione di tipo immunomodulante, favorendo la produzione di citochine soppressive come l'interleuchina (IL)-10, l'espansione delle cellule T regolatorie e la produzione di IgE, ma anche di IgG4 da parte delle plasmacellule (16,18); dall'altra, le infestazioni parassitarie favorirebbero una risposta di tipo 2 con alti livelli basali di IgE però prive di specificità per allergeni. Considerando questo background, il repentino cambio di stile di vita verso il modello occidentale, associato all'urbanizzazione, ai fattori socioeconomici sfavorevoli e all'inquinamento favorirebbero il rapido sviluppo



Tabella 1

Caratteristiche che influenzano l'insorgenza di allergopatie nei migranti

Caratteristica	Descrizione
Situazione economica del Paese d'origine	I migranti provenienti da Paesi in via di sviluppo sono protetti dallo sviluppo di atopia
Tempo di residenza	La protezione verso lo sviluppo di allergopatie si esaurisce dopo circa 4-7 anni di residenza in un Paese industrializzato
Età alla migrazione	Il rischio di sviluppare atopia è più alto nei bambini e aumenta al diminuire dell'età della migrazione
Gap generazionale	I bambini con entrambi i genitori nati in un Paese in via di sviluppo (I generazione) hanno rischio ridotto di sviluppare atopia rispetto a bambini con almeno un genitore nato nel Paese occidentale ospitante (II generazione)

di sensibilizzazioni allergiche e successivamente di malattie allergiche vere e proprie, quali rinite e asma allergico, in modo simile (se non addirittura superiore) alla popolazione residente (23).

### L'INFLUENZA DELLA GENETICA

Gli studi sui gemelli monozigoti sono i migliori modelli per dimostrare l'influenza della genetica sullo sviluppo delle allergopatie, dato che nei gemelli monozigoti la concordanza arriva fino all'80%, per ridursi al 20% quando si considerino i gemelli dizigoti (24).

L'impatto della genetica sui diversi gruppi etnici nella prevalenza delle malattie allergiche potrebbe essere stata sottostimata finora, dal momento che gli studi di tipo *genome-wide* (GWAS) hanno per lo

più coinvolto soggetti di origine caucasica (1). Tuttavia, abbiamo a disposizione diverse evidenze che confermano l'importanza della predisposizione genetica all'atopia di molte etnie. Un esempio è fornito dai bambini di colore residenti in Gran Bretagna: è stato difatti dimostrato che essi hanno un'incidenza sei volte maggiore di dermatite atopica rispetto alla popolazione locale, pur senza presentare una consensuale mutazione del gene della filaggrina (FLG), notoriamente associata a tale patologia (25). In effetti, nei soggetti di origine africana affetti da dermatite atopica è stata rinvenuta una mutazione del gene FLG2, che sarebbe diversa da mutazioni dello stesso gene rinvenute in soggetti di origine cinese e giapponese affetti dalla stessa patologia (1). Tali mutazioni sono costituite prevalentemente da polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP), che potrebbero rappre-

sentare una sorta di impronta evolutiva caratteristica di ciascuna etnia. In particolare, SNP a carico dei geni codificanti per IL-4, IL-4R e IL-13, tutte interleuchine classicamente associate alla risposta allergica, conferirebbero una maggiore resistenza verso la malaria e le infestazioni parassitarie, risultando quindi protettivi verso malattie più gravi e potenzialmente letali (26). Nonostante che numerosi loci genetici siano stati correlati alle allergopatie (IL5, TSLP, FOXP3, IL10, IFNG, CCL11, CCL26, FCER2, CD4, IGHG4, RNASE2, RNASE3, KCNE4), non vi sono attualmente ancora studi che includano persone di origine non caucasica, né sono tantomeno presenti studi genetici che coinvolgano persone residenti nei Paesi in via di sviluppo (1).

### I FLUSSI MIGRATORI IN ITALIA E IL RISCHIO DELL'AMBIENTE

I dati a nostra disposizione evidenziano come i migranti presentino un bassissimo tasso di allergopatie al loro arrivo nel Paese industrializzato e che il loro rischio di sviluppare atopia aumenti progressivamente all'aumentare della durata di residenza (27). I principali fattori che influenzano il rischio di atopia negli immigrati sono riassunti nella Tabella 1.

Il primo studio italiano che si è occupato dell'impatto della migrazione sul rischio di atopia è stato pubblicato nel 2003 dal gruppo di Tedeschi e Miadonna, degli ospedali Policlinico e Fatebenefratelli di Milano (28). In questo studio retrospettivo si metteva in evidenza come oltre



l'80% dei pazienti che aveva fatto accesso alle cure per sintomatologia compatibile con allergopatia (rinite allergica, asma bronchiale, orticaria) avesse dichiarato di non aver mai presentato tali sintomi prima dell'arrivo in Italia. I sintomi comparivano dopo una media di 4 anni e 7 mesi, con un range che poteva variare ampiamente (3 mesi fino ad oltre 21 anni). I migranti, inoltre, acquisivano lo stesso spettro di sensibilizzazione della popolazione residente. Infine, i ricercatori avevano notato una certa maggiore frequenza negli immigrati dall'America Centrale e del Sud che non poteva essere giustificata semplicemente da una maggior numero di soggetti provenienti da quelle zone, facendo loro ipotizzare una predisposizione genetica propria di questi individui.

È stato pionieristico lo studio che ha indagato i tassi di sensibilizzazione allergica e la prevalenza di sintomi correlabili ad allergopatia nei migranti albanesi in Italia a seguito del massiccio arrivo di rifugiati negli anni '90 (29). Lo studio riveste grande importanza, poiché ha dimostrato che gli albanesi residenti in Italia presentavano tassi di sensibilizzazione simili a quelli della popolazione locale pugliese e decisamente più alti rispetto ai loro connazionali residenti in Albania, che rappresentava a quell'epoca una delle Nazioni con il più basso tasso di sensibilizzazione allergica in Europa. Lo studio confermava come la prevalenza di atopìa negli immigrati tendesse ad aumentare in relazione al tempo di residenza in Italia e come il pattern di sensibilizzazione si adeguasse a quello della popolazione residente. Tali dati sono stati confermati anche in soggetti immigrati dal Bangla-

desh nel sud dell'Italia (30).

Lo studio SIDRIA-2 che ha raccolto dati da 29,305 bambini, dei quali 1,012 nati fuori Italia, dimostrava come quest'ultimi presentassero tassi inferiori di malattie allergiche rispetto ai figli di immigrati nati in Italia, e come questa differenza si riducesse fino ad annullarsi quando il tempo di permanenza in Italia superava i 5 anni (31).

Dal 2008 il gruppo di Carlo Lombardi ha estensivamente studiato la popolazione di immigrati del Nord dell'Italia, confermando un pattern di sensibilizzazione del tutto sovrapponibile a quello della popolazione locale, ma anche riscontrando un più alto il tasso di sensibilizzazione alla Blattella germanica, forse da correlare con la sensibilizzazione all'acaro della polvere (32), ma poi non confermato in un successivo studio (33). Una survey su base nazionale dimostrava un bassissimo tasso di familiarità positiva per allergopatia e ciò era in linea con l'assenza di storia positiva per atopìa prima dell'arrivo in Italia (33). Inoltre, un'ulteriore caratteristica era rappresentata dalla più frequente sensibilizzazione dei migranti verso un singolo allergene locale, e ciò correlava anche con precedenti studi che documentavano l'aumento del numero delle sensibilizzazioni con il passare del tempo (33). Era anche peculiare, inoltre, che i migranti presentassero sintomi di asma bronchiale e rinite allergica più gravi rispetto alla popolazione locale. Questa osservazione non era ulteriormente commentata nella pubblicazione originale ma era stata comunque esclusa una scarsa aderenza alla terapia farmacologica come possibile spiegazione (33). Nei bambini,

la tendenza alla polisensibilizzazione allergica era ridotta in quelli che avevano trascorso i primi anni di vita nei Paesi di emigrazione. Nonostante ciò, maggiore era l'età dei bambini all'arrivo in Italia e più breve era il tempo che intercorreva tra arrivo e sensibilizzazione allergica (14). Per questo motivo, gli Autori, in tutti i loro studi, concludevano proponendo studi prospettici al fine di individuare con chiarezza le tempistiche e il tipo di sensibilizzazione che interessano i vari gruppi etnici (14,32,33). I dati del gruppo di Carlo Lombardi sono stati infine confermati da altri due studi svolti sia su bambini (34) che adulti (35).

Nella nostra esperienza (13), abbiamo confrontato un gruppo di (69) migranti da Paesi in via di sviluppo con 232 residenti in Toscana, dimostrando come non solo i migranti fossero in maggioranza monosensibili rispetto alla popolazione locale, ma che tendessero anche a sensibilizzarsi singolarmente verso i pollini o verso l'acaro della polvere nei primi anni di residenza in Italia diventando polisensibili solo successivamente. Il primo allergene sensibilizzante era l'acaro della polvere, confermando forse l'influenza della positività verso la Blattella germanica, come già mostrato in studi precedenti (32).

### **IL TEST CUTANEO (PICK TEST) NEI SOGGETTI CON PELLE SCURA: UN APPROCCIO CLINICO**

Negli studi finora condotti sulla popolazione migrante per la valutazione della



prevalenza di allergia, si è ricorsi sia agli studi delle IgE sieriche che alle prove cutanee. Entrambi pongono ugualmente problemi interpretativi di non scarso rilievo. Per quanto riguarda le IgE, è noto che la loro quota totale sia ampiamente influenzata da eventuali infestazioni parassitarie (16). Per quanto riguarda le prove cutanee, pochi sono gli studi in letteratura che abbiano studiato il comportamento del pomfo e dell'eritema provocato dallo skin prick test nei soggetti di pelle scura. In particolare, anche se sembra scontato come il colore della pelle rientri tra le cause di cattiva interpretazione e difficile riproducibilità del test nelle più recenti linee guida (36), solo uno studio e per di più condotto solo su pochi pazienti

ha confermato una maggiore variabilità inter-observer nella valutazione delle dimensioni del pomfo e dell'eritema in soggetti di colore (37). Un solo studio che risale ormai al 1985 ha descritto una maggiore dimensione del pomfo in soggetti di colore (38). Al contrario, secondo altri, una pigmentazione causata da radiazioni UV-B ridurrebbe l'intensità del pomfo fino al 50% (36). Per questo motivo è sempre necessario associare un controllo positivo (istamina alla concentrazione di 10 mg/mL) in corso di diagnostica allergologica con skin prick test. Tale variabilità potrebbe contribuire non poco alla corretta interpretazione dei dati, in particolare qualora gli studi venissero intrapresi nei pazienti provenienti dall'Africa sub-Sahariana.

## CONCLUSIONI

Capire come le patologie allergiche si sviluppano nelle popolazioni migranti rappresenta un'opportunità unica per studiare le relazioni che intercorrono tra genetica e ambiente, identificare nuovi fattori di rischio e, possibilmente, individuare nuove strategie utili alla prevenzione delle allergopatie. Un approccio di tipo partecipativo che coinvolga le Associazioni e gli Enti governativi che rappresentano i migranti dovrebbe essere incoraggiato al fine di ridurre l'eterogeneità degli studi attualmente presenti in letteratura e promuovere studi prospettici che includano anche elementi di immunologia di base.



## Bibliografia

1. Gupta J, Johansson E, Bernstein JA, Chakraborty R, et al. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:676-99.
2. Murrison LB, Brandt EB, Myers JB, et al. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest.* 2019;129:1504-15.
3. von Hertzen L, Hanski I, Haahntela T. Natural immunity. *EMBO Rep.* 2011;12:1089-93.
4. Haahntela T. A Biodiversity Hypothesis. *Allergy.* 2019;74:1445-56.
5. Haahntela T, Laatikainen T, Alenius H, et al. Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:891-901.
6. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:665-74.
7. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, et al. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med.* 2016;375:411-21.
8. Gligorovski S, Abbatt JPD. An indoor chemical cocktail. *Science.* 2018;359:632-3.
9. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet.* 2017;389:1907-18.
10. Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-57.
11. Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* 2013;68:351-60.
12. de Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, et al. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy.* 2008;63:1310-6.
13. Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, et al. and allergy: A new epidemic? *Allergy.* 2018;73:691.
14. Lombardi C, Fiocchi A, Raffetti E, et al.



## Bibliografia

- Cross-sectional comparison of the characteristics of respiratory allergy in immigrants and Italian children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:473-80.
15. Cabieses B, Uphoff E, Pinart M, et al. J. A systematic review on the development of asthma and allergic diseases in relation to international immigration: The leading role of the environment confirmed. *PLoS One.* 2014;9.
  16. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:20.
  17. Rottem M, Geller-Bernstein C, Shoenfeld Y. Atopy and Asthma in Migrants: The Function of Parasites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:41-6.
  18. Caraballo L. The tropics, helminth infections and hygiene hypotheses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:99-102.
  19. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebeignus M, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet.* 2001;358:1493-9.
  20. Palmer LJ, Celedón JC, Weiss ST, et al. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1489-93.
  21. Wiria AE, Wahyuni S, Hamid F, et al. Molecular diagnostics and lack of clinical allergy in helminth-endemic areas in Indonesia. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1196-1199.
  22. Acevedo N, Sánchez J, Erler A, et al. IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1. *Allergy.* 2009;64:1635-43.
  23. Biagioni B, Vitiello G, Bormioli S, et al. Migrants and allergy: a new view of the atopic march. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51:100-14.
  24. Ober C, Yao T-C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242:10-30.
  25. Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:280-282.
  26. Obeng BB, Hartgers F, Boakye D, et al. Out of Africa: what can be learned from the studies of allergic disorders in Africa and Africans? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8:391-7.
  27. Garcia-Marcos L, Robertson CF, Anderson HR, et al. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. *Int J Epidemiol.* 2014;43:1846-54.
  28. Tedeschi A, Barcella M, Dal Bo GA, et al. Onset of allergy and asthma symptoms in extra-European immigrants to Milan, Italy: Possible role of environmental factors. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:449-54.
  29. Ventura MT, Munno G, Giannoccaro F, et al. Allergy, asthma and markers of infections among Albanian migrants to Southern Italy. *Allergy.* 2004;59:632-6.
  30. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Relationship between Specific Serum IGE to *Ascaris Lumbricoides* and Onset of Respiratory Symptoms in Bangladesh Immigrants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19:629-38.
  31. Migliore E, Pearce N, Bugiani M, et al. Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy: the results of SIDRIA-2 study. *Allergy.* 2007;62:293-300.
  32. Lombardi C, Penagos M, Senna G, et al. The Clinical Characteristics of Respiratory Allergy in Immigrants in Northern Italy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147:231-4.
  33. Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. The possible influence of the environment on respiratory allergy: A survey on immigrants to Italy. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2011;106:407-11.
  34. Burastero SE, Masciulli A, Villa AM. Early onset of allergic rhinitis and asthma in recent extra-European immigrants to Milan, Italy: the perspective of a non-governmental organisation. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39:232-9.
  35. Minetti S, Raffetti E, Lodi-Rizzini F, et al. Respiratory allergy in immigrants to a highly industrialised area in Italy according to area of origin and time period. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:461-8.
  36. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol.* 2008;100:S1-148.
  37. Kwong K, Jean T, Redjal N. Variability in Measurement of Allergen Skin Testing Results among Allergy-Immunology Specialists. *J Allergy Ther.* 2014;5.
  38. Van Nickerck C, Prinsloo A. Effect of skin pigmentation on the response to intradermal histamine. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985;76:73-5.



## RECENSIONI

### Attenti al mito dei prodotti naturali

#### Anaphylaxis to baobab fruit: the paradox of "natural healthy food"

M. Martini, G. Mistrello, S. Amato, M.B. Bilò, S. et al.  
*Eur Ann Allergy and Clin Immunol* 2019,51:6; 282.4.

**I**l Baobab (*Adansonia digitata*) è un albero di origine africana e del Nord Ovest dell'Australia,, maestoso e dalla forma caratteristica. Dal suo frutto si estrae una polpa particolarmente ricca di proprietà nutrizionali e curative (Figs. a, b). Recentemente l'Industria cosmetica e alimentare dei Paesi sviluppati sta importando notevoli quantità di farina del frutto per utilizzarla nella preparazione di prodotti *skin care* o *natural healthy*. In questo lavoro si descrive un caso di anafilassi verificatosi



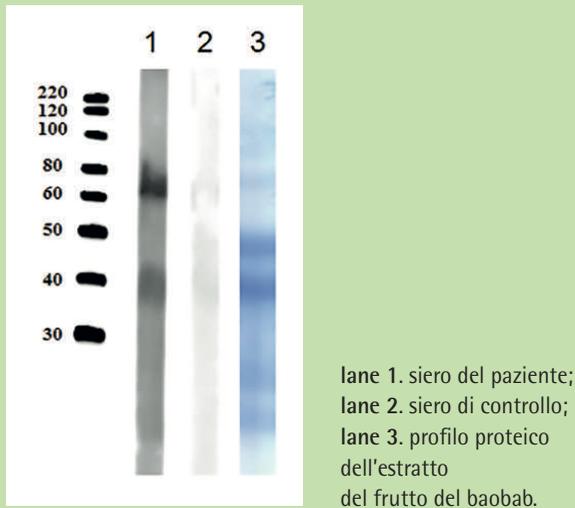
in una donna di 31 anni, qualche minuto dopo l'ingestione di uno *snack*. La paziente si è presentata al pronto soccorso per una serie di sintomi (prurito orale, orticaria generalizzata, angioedema facciale, senso di costrizione alla gola, dolori addominali e diarrea. I segni vitali erano normali e la donna fu trattata con corticosteroidi, anti-istaminici e fisiologica. Per cercare di capire la ragione dell'episodio, la donna fu intervistata e si scoprì che aveva iniziato una *lifestyle* basata sull'impiego di *vegan foods*. In particolare poco prima aveva assaggiato per la prima volta una barretta vegana (Lifebar Plus) senza fare poi alcun esercizio fisico, bere alcoolici, assumere farmaci o altri alimenti. Tra gli ingredienti riportati sull'etichetta c'erano datteri, mandorle, ciliegie essiccate, anacardi, polpa di baobab, polvere di mirtilli rossi e di maca con possibili tracce di altre noci e semi di sesamo. Dopo l'episodio la paziente provò a mangiare gli stessi ingredienti di cui era composta la barretta senza avere reazioni con l'eccezione del baobab, maca e sesamo che poi non assunse più. La paziente, ad una successiva intervista, segnalò in aggiunta di soffrire di una rinite moderata. Per questo motivo la stessa fu sottoposta ad una indagine allergologica approfondita mediante skin prick test verso una serie di alimenti e allergeni inalanti e prick by prick con la barretta e con alcuni ingredienti (estratti di farina di baobab e maca) e ImmunoCAP verso singoli allergeni. Gli skin test risultarono positivi solo per gli barretta e baobab insieme ad una serie di allergeni inalanti (acari, graminacee, cipresso, parietaria, pelo di gatto, alternaria) in accordo con la ricerca delle IgE specifiche, giustificando così la rinite moderata dichiarata dalla paziente. Per valutare se la positività IgE verso l'estratto di baobab fosse il risultato di una cross-reattività, si effettuarono una serie di esperimenti di *ELISA inhibition* usando come inibitori gli estratti che erano risultati positivi al prick test. Nessuno di questi era in grado



Integratore a base di polvere di frutto del baobab



**Figura 1** Profili SDS-PAGE/IgE-immunoblotting



di inibire la risposta verso il baobab ad eccezione del baobab stesso che azzerava quasi del tutto il segnale. Successivi esperimenti di immunoblotting misero in evidenza che il siero della paziente era in grado di riconoscere due zone intorno ai 40 e 60 kDa (Figura1).

A causa della gravità della risposta la paziente comprensibilmente rifiutò di sottoporsi ad un *food challenge* con il frutto del baobab; le fu indicato di evitare l'assunzione di qualsiasi prodotto a base di baobab (sia alimenti che cosmetici). Gli autori concludono sottolineando l'importanza del prick by prick nell'identificare allergeni ancora sconosciuti e l'effetto paradossale di un prodotto che sembra oscurare il mito dei prodotti naturali che in quanto tali dovrebbero contribuire al miglioramento della salute dei soggetti che lo assumono. Visto che le prove di inibizione hanno dato risultati negativi, rimane da capire se l'episodio descritto si sia verificato in seguito alla prima assunzione del frutto del baobab ovvero se questo sia il risultato di precedenti esposizioni (per es. cosmetici a base di baobab) non segnalate dalla paziente o in alternativa di un fenomeno di cross-reattività con allergeni finora ignoti.

## Rapporto tra anafilassi e disturbi post traumatici in soggetti allergici al veleno di imenotteri

The association between anaphylaxis and post-traumatic stress disorder in subjects with Hymenoptera venom allergy.

Tal Y, Shany G, Hershko AY et al.

*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Aug 8. pii: S2213-2198.

Diversi studi supportano l'ipotesi di un legame tra manifestazioni allergiche e stress emotivo, ma molto resta ancora da chiarire. A questo riguardo, Tal e coll. hanno recentemente pubblicato sulla rivista "The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice" un lavoro che analizza la relazione tra disturbo da stress post-traumatico (PTSD, *Post-Traumatic Stress Disorder*) e allergia al veleno di imenotteri, un ordine di insetti che comprende anche api e vespe.

Il PTSD è un disturbo psicologico che si sviluppa in soggetti che hanno vissuto un'esperienza fortemente traumatica, percepita come minaccia all'integrità fisica propria o di altre persone (ad es. aggressioni personali, violenza sessuale, incidenti, malattie gravi, disastri naturali, eventi bellici). Il disturbo può manifestarsi anche a mesi di distanza dall'evento traumatico e, se trascurato, può cronicizzarsi, portare a depressione e problemi fisici. La diagnosi, non semplice, richiede un esame medico obiettivo, una valutazione psicologica del paziente e la presenza di specifici criteri diagnostici, definiti dall'Associazione Psichiatrica Americana (APA, *American Psychiatric Association*) e riportati nel manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, ora alla quinta edizione (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5). Tra gli strumenti di valutazione utilizzati vi sono due questionari autoriferiti: 1) *Life Events Checklist* (LEC-5): composto da 17 voci, permette di verificare l'esposizione (diretta o indiretta) del paziente a eventi traumatici. 2) *PTSD Checklist* (PCL-5): serve per valutare la presenza e l'intensità dei sintomi PTSD, secondo i



Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti arruolati

Gruppo	Num. pz.	Maschi	Età media (arruolamento)	Età media (evento allergico)	Asma	Comorbidità malattie allergiche
Anafilassi	44	52,3 %	41,2 ± 16,4	30,5 ± 15	4,5 %	15,9%
Reazioni locali	41	58,5 %	36,8 ± 13,8	25,6 ± 11,9	7,3 %	9,8%

criteri riportati nel DSM-5. Sono elencati 20 sintomi.

Il PTSD è stato studiato in associazione con una serie di condizioni cliniche, tra cui arresto cardiaco, nuova diagnosi di tumore e parto, ma i dati sul ruolo eziologico dell'anafilassi nel PTSD sono limitati. Lo scopo del lavoro di Tal et al. è stato quello di chiarire la relazione tra eventi traumatici, anafilassi, e PTSD, studiando pazienti adulti con una storia di reazione allergica sistemica al veleno di imenotteri.

Due allergologi hanno esaminato indipendentemente le cartelle cliniche di 440 pazienti inviati a 2 centri medici a Gerusalemme (Israele) a seguito di punture di insetti tra il 2008 e 2018. Dopo aver escluso i soggetti che non rispettavano i criteri di inclusione (età >18 anni, storia di reazioni sistemiche o locali dopo puntura di imenotteri, consenso informato) e quelli che non avevano dato il loro consenso a partecipare allo studio, sono stati reclutati 85 pazienti, 44 con anafilassi e 41

con risposta locale (LR). I due gruppi avevano caratteristiche simili in termini di genere, età, asma e co-morbidity di malattie allergiche e a tutti è stato chiesto di compilare i questionari LEC-5 e PCL-5 (Tabella 1).

Il risultato del PCL-5 hanno evidenziato un aumento della prevalenza del PTSD nel gruppo con anafilassi. Da notare che la presenza di PTSD non sembrava essere correlata alla severità della reazione anafilattica. Tuttavia, il numero di pazienti che aveva sperimentato una sensazione di soffocamento era decisamente maggiore tra i pazienti con PTSD (86% vs 54%).

Dai risultati del questionario LEC-5, è risultato che, come atteso, tutti i pazienti con PTSD avevano sperimentato nel corso della propria vita 1 o più eventi traumatici, nello specifico, una media di 4 eventi per i pazienti del gruppo anafilassi (n = 7), e 2 per il singolo soggetto LR con PTSD. Indipendentemente dalla presenza di PTSD, eventi traumatici sono stati rilevati con maggior frequenza nel gruppo con anafilassi (70%) rispetto al gruppo LR (36,5%). Di conseguenza, il rischio relativo di anafilassi dopo almeno 1 evento traumatico di vita è stato calcolato come 2,02 (1,24-3,29; Intervallo di confidenza al 95%).

Lo studio dimostra che l'anafilassi, come evento traumatico importante, può giocare un ruolo nel PTSD. E, sebbene non si evidenzia un'associazione tra l'intensità della reazione anafilattica e la probabilità di sviluppare il disturbo, la sensazione di soffocamento spesso provata dai pazienti con PTSD, può aver creato una percezione di morte imminente, aumentando così la probabilità di manifestare il disturbo. Inoltre, eventi di vita traumatici sembrano essere associati a un rischio maggiore di anafilassi, indipendentemente dallo sviluppo o meno di PTSD. Gli autori sottolineano comunque alcuni limiti dello





studio, legati principalmente al fatto che i dati erano ottenuti tramite questionari invece che da colloqui e che diversi soggetti rifiutando l'arruolamento, hanno creato una parzialità nella selezione dei pazienti.

In conclusione Tal e coll. raccomandano la valutazione di routine dei sintomi da stress emotivo nei pazienti che hanno avuto reazione anafilattica indotta dal veleno di imenotteri.

## Alimenti alternativi (insetti) e relativi rischi allergici

### Allergic risks of consuming edible insects: A systematic review.

Ribeiro JC et al.

*Mol Nutr Food Res.* 2018 Jan;62(1).

doi: 10.1002/mnfr.201700030. Epub 2017.

Gli insetti sono considerati una prelibatezza in molti Paesi, dove sono parte della dieta quotidiana. A favore del consumo degli insetti giocherebbero diversi fattori. Oltre all'elevato valore nutrizionale, il loro allevamento richiederebbe meno cibo, risulterebbe più economico perché si riprodurrebbero velocemente e con un minor impatto ambientale visto che emetterebbero meno gas serra rispetto per esempio al bestiame. Non ultimo il fatto che far finire a tavola alcuni di loro (per es. le locuste), contribuirebbe ad evitare che le stesse, invadendo zone dove già la gente stenta a trovare cibo, possano compiere devastazioni di intere piantagioni cerealicole (Figura 1).

La continua crescita della popolazione mondiale e la diffusione sempre maggiore della *western diet*, il modello alimentare tipico dei paesi industrializzati, fa prevedere un incremento insostenibile, anche a livello ambientale, della produzione e del consumo di carne. E' quindi necessario prendere in considerazione fonti alimentari alternative, in grado di fornire un buon apporto di proteine nobili. Una soluzione potrebbe essere data dagli

insetti, come messo in evidenza anche dalla FAO (*Food and Agriculture Organization*), l'organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione e l'agricoltura, in un rapporto pubblicato nel 2013 (1). Gli insetti, oltre ad avere un elevato contenuto di proteine (fino al 70% in alcuni casi), sono fonti di acidi grassi polinsaturi, ferro, zinco, riboflavina, acido pantotenico, biotina, acido folico.

L'entomofagia (dal greco *éntomos* = insetto e *ph gein* = mangiare) è attualmente praticata in ben 113 paesi (principalmente in Africa, Asia e America latina) e sono più di 2000 le specie di insetti consumate. In Europa, invece, gli insetti sono considerati *Novel Food* (= nuovi alimenti). Le norme per l'introduzione e la vendita di *Novel Food* sono definite dal regolamento (UE) 2015/2283, entrato in vigore dal 1 gennaio 2018. Essendo prodotti non abitualmente utilizzati, è di fondamentale importanza valutare i rischi associati al loro consumo alimentare, incluso il rischio allergico. E' questo il tema discusso nell'interessante articolo di Ribeiro et al., pubblicato sulla rivista *Molecular Nutrition & Food Research* (2018). Gli autori hanno condotto una revisione sistematica (review) della letteratura disponibile nei database PubMed/Medline, Scopus e Web of Science (aggiornata a ottobre 2016) riguardante allergie e insetti edibili. Si tratta della prima review che include sia studi di reattività crociata e caratterizzazione di allergeni, sia casi clinici e studi sulla prevalenza di reazione allergica ad insetti edibili. Sono stati inizialmente individuati 8186 articoli; dopo la rimozione



Figura 1. Locuste fritte.



dei duplicati ed una scrematura sulla base di titolo e abstract, sono stati selezionati 233 lavori per la lettura completa del testo, effettuata da due autori in modo indipendente. Alla fine, gli autori hanno incluso e discusso nella recensione un totale di 25 articoli.

Quasi un terzo dei lavori selezionati ( $n = 8$ ) riguardava la reattività crociata/co-sensibilizzazione tra crostacei/acari della polvere domestica (house dust mite, HDM) e insetti edibili potenzialmente utilizzabili in Europa (tra cui locuste, cavallette, grilli e diversi tipi di larve, in particolare quelle di *Tenebrio molitor*, il tenebrione mugnaio o verme della farina (Figura 2).

In questi lavori sono stati utilizzati sieri di pazienti sensibilizzati a crostacei e/o HDM e i dati raccolti hanno chiaramente dimostrato un ruolo importante svolto dalla tropomiosina e dall'arginina chinasi (arginine kinase, AK), due panallergeni di artropodi. Molti studi sono stati condotti sul verme della farina: è stato visto che oltre a tropomiosina e AK, altre proteine reagivano con le IgE dei pazienti allergici a crostacei/HDM, come  $\alpha$ - e  $\beta$ -tubulina, miosina (catena leggera), fruttosio bifosfato aldolasi, actina e troponina T. E' stato anche predetto il potenziale allergenico di altre proteine (amilasi, putativa proteina tripsin-like, putativa serin proteasi e una proteina simile ad allergene di scarafaggio) mediante approcci bioinformatici, utilizzando *Allermatch* ([www.allermatch.org](http://www.allermatch.org)), uno strumento web che permette di confrontare la sequenza di una proteina di interesse con quelle di allergeni noti. L'analisi *Allermatch* ha anche confermato l'allergenicità potenziale della tropomiosina del tenebrione, che presenta 60-85% d'identità di sequenza con tropomiosine note di artropodi, inclusa quella di gamberetto (Pen a 1). La rilevanza clinica della reazione crociata tra tenebrione e gamberetto è stata valutata con un test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo (DBPCFC, *double-blind, placebo-controlled food challenge*) su 15 pazienti allergici a gamberetto/HDM, risultato positivo nell'87% dei casi.

Un'altra proteina interessante è l'esamerina. Questa è stata individuata nell'estratto non processato di locusta (*Patanga succincta*) insieme all'AK e all'enolasi, utilizzando il siero di 16 pazienti allergici a gambero. L'esamerina è stata anche identificata come un nuovo allergene del grillo (*Grillus bimaculatus*). Va però notato che l'esamerina non è un allergene noto di cro-



Figura 2: Larve disidratate di *Tenebrio molitor*

stacei, anche se appartiene alla stessa superfamiglia dell'emocianina, un allergene di crostacei. In uno studio è stato usato il siero di un paziente con allergia inalatoria (occupazionale) a tre specie di grillo (*Grillus bimaculatus*, *Grillus campestris*, *Acheta domesticus*), che, tuttavia, non ha evidenziato reattività crociata con gamberi o HDM. Il paziente infatti non presentava IgE specifiche per la tropomiosina. Questo dato è interessante e solleva la questione se la sensibilizzazione primaria agli insetti possa portare a reattività crociata con i crostacei.

Sono anche stati valutati gli effetti del trattamento termico: la bollitura sembra non avere effetti significativi sulla capacità di legame della tropomiosina del tenebrione alle IgE dei pazienti allergici a crostacei, mentre la frittura sì. Usando sieri di soggetti allergici a HDM, è stata invece osservata una diminuzione significativa del legame alle IgE delle proteine identificate in seguito a trattamento termico. Anche nella locusta, la frittura elimina il legame a AK e riduce quello ad esamerina ed enolasi, ma nei campioni fritti sono state rilevate nuove proteine che reagiscono alle IgE, come gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (GADPH) e piruvato chinasi, non identificate nell'estratto crudo.

Ribeiro e colleghi hanno incluso anche 3 studi sull'identificazione/caratterizzazione di allergeni del baco da seta (*Bombyx*



mori), attraverso l'utilizzo di sieri di individui sensibilizzati a questo insetto. I risultati hanno mostrato che l'AK è l'allergene maggiore, che cross-reagisce con l'AK di scarafaggio e presenta anche un'alta omologia di sequenza con altre AK allergeniche, come quella di gamberetto. Altri allergeni identificati sono chitinasi e paramiosina (alta omologia con proteine omologhe in HDM) e una glicoproteina termostabile di 27 KDa. Tuttavia, IgE specifiche per questa glicoproteina sono state rilevate solo in un terzo dei pazienti allergici al baco seta e in nessuno di quelli allergici a HDM.

Gli autori hanno poi selezionato e descritto 10 studi su casi clinici (8 case report e 2 case serie) relativi a reazioni allergiche ad insetti edibili come baco da seta, larve del mopane (*Imbrasia belina*), del punteruolo rosso della palma (in inglese sago worm; *Rhynchophorus ferrugineus*) e del verme della farina e anche al "verme vegetale" (vegetable worm) o "fungo bruco", un fungo (*Cordyceps sinensis*) che parassita le larve, incluso il baco da seta. Quello che emerge è che nella maggior parte dei casi le reazioni (di vario tipo) erano avvenute la prima volta che i soggetti avevano mangiato gli insetti. Ciò porta ad ipotizzare che fossero già sensibilizzati a insetti o a crostacei e/o HDM. Tuttavia, in 3 casi l'allergia è stata scatenata in soggetti che normalmente erano esposti e sono diventati sensibilizzati successivamente. Infine, gli autori citano 3 studi, uno condotto in Cina (review) e altri due in Thailandia, che mostrano che gli insetti sono responsabili, rispettivamente, del 17.5% (= 63/358), 19.4% (= 7/36) e del 4,2% (= 1/24) dei casi di anafilassi indotta da cibo, con locuste e cavallette le principali specie responsabili, soprattutto quando fritte. Un altro studio ha valutato frequenza allergia agli insetti tra consumatori di insetti in Laos, raccogliendo anche informazioni sulle loro condizioni socio economiche. Dei 1059 soggetti che avevano mangiato insetti in precedenza, 81 (= 7,6%) hanno riportato una reazione allergica dopo consumo insetti, specialmente cimici e cavallette. Nessun episodio di severa anafilassi è stato riportato.

In conclusione, sebbene i dati presentati suggeriscono un ruolo importante di tropomiosina e/o AK, sono necessarie ulteriori informazioni sui meccanismi molecolari alla base delle allergie alimentari agli insetti. La reattività crociata tra insetti commestibili e crostacei sembra essere clinicamente rilevante, confermando il rischio di allergia per i soggetti allergici a

crostacei. Invece, la rilevanza clinica della cross reazione tra HDM e insetti deve essere ancora definita; questo è importante dato che il numero di soggetti sensibilizzati a HDM a livello mondiale è molto alto e potrebbe essere un problema in vista dell'aumento dell'allevamento di insetti come cibo. È emerso anche che persone esposte costantemente a insetti possono sviluppare allergia alimentare e questo può rappresentare un pericolo per i lavoratori negli allevamenti. Infine, gli autori sottolineano che servono più studi sulla prevalenza dell'allergia alimentare da insetti, e la mancanza di informazioni (o di accesso ad esse), come storia del paziente, sensibilizzazione ad altri allergeni, necessarie a comprendere il contesto della manifestazione allergica.



## Bibliografia

1. Huis A, Van Itterbeeck J, Klunder H, Mertens E, Halloran A, Muir G and Vantomme P, 2013. Edible insects: future prospects for food and feed security. FAO Forestry Paper 171. FAO.

### Il legame di LTPs con specifici acidi grassi può variare il legame con le IgE

Distinct Lipid Transfer Proteins display different IgE binding activities that are affected by fatty acid binding.

Aina R, Dubiela P, Geiselhart S, et al.

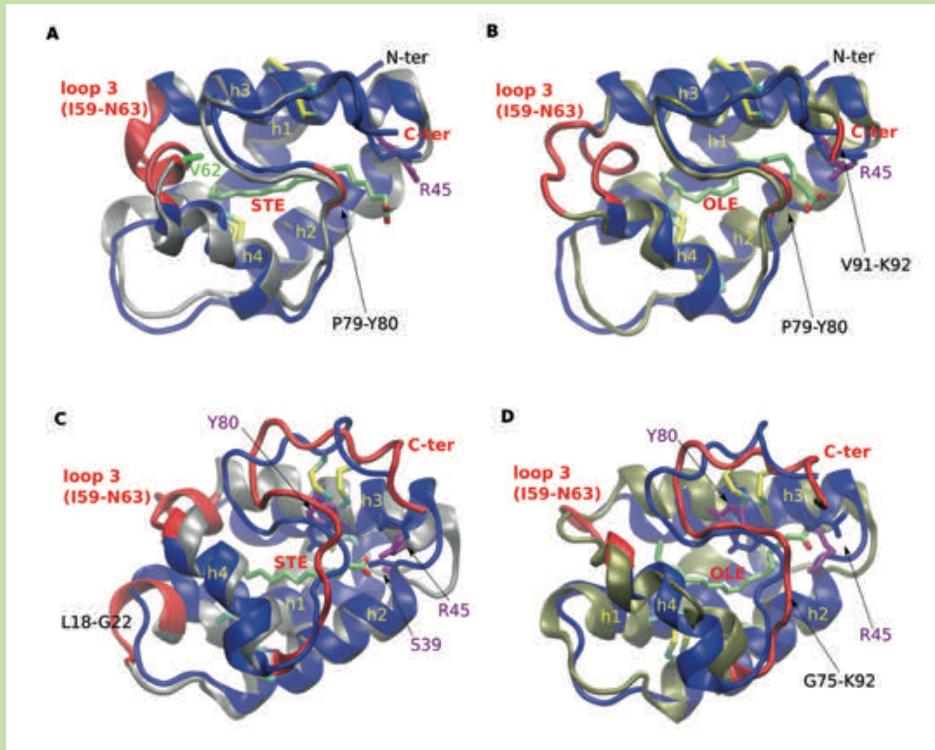
*Allergy*. 2019 Apr; 74(4): 827-831.

**L**e nsLTP (*non-specific Lipid Transfer Protein*) sono proteine basiche di piccole dimensioni e rappresentano importanti allergeni vegetali, presenti in molti alimenti e in diversi pollini. Questi allergeni mostrano alta omologia di sequenza e condividono caratteristiche simili. Hanno una struttura compatta



Figura 1

Sovrapposizione di strutture di Mal d 3 e Cor a 8, con e senza ligando



A, B. Sovrapposizione di Mal d 3 senza ligando (blu) e legata a STE (grigio; A) o ad OLE (oro; B).

C, D. Sovrapposizione di Cor a 8 senza ligando (blu) e legata a STE (grigio; C) o ad OLE (oro; D).

Le regioni che vanno incontro a cambiamenti in seguito all'interazione con i ligandi, sono rappresentate in rosso.

formata da 4  $\alpha$ -eliche stabilizzate da legami disolfuro, e una coda C-terminale libera, e presentano una cavità idrofobica contenente il sito di legame per le molecole lipidiche.

Non tutte le nsLTP possiedono lo stesso potenziale allergenico e il motivo per cui i pazienti manifestano gravi reazioni avverse verso alcuni alimenti mentre ne tollerano altri, che contengono nsLTP strutturalmente simili, resta poco chiaro. Tra le ipotesi vi sono differenze nella composizione e struttura degli epitopi IgE e la necessità di altre componenti della matrice alimentare per indurre una risposta allergica. A questo riguardo, è stata recentemente posta l'attenzione sulle molecole lipidiche, la cui interazione con le nsLTP sembra essere in grado di aumentare le loro proprietà allergeniche e promuovere la sensibilizzazione a questi allergeni (Figura 1).

Un gruppo di ricerca dell'Università Medica di Vienna (Austria), in collaborazione con studiosi italiani e polacchi, ha recentemente dimostrato che il legame di Pru p 3 (nsLTP di pesca) con un acido grasso, l'acido oleico (OLE), induce cambiamenti conformazionali dell'allergene rendendolo maggiormente reattivo verso le IgE di pazienti allergici alla pesca (2). Gli stessi ricercatori hanno quindi voluto verificare se tale osservazione potesse essere estesa ad altre nsLTP. Sono state esaminate le interazioni di tre diverse nsLTP: Mal d 3 di mela (altamente allergenica), Cor a 8 di nocciola (mediamente allergenica) e Hel a 3 nei semi di girasole (debolmente allergenica), con acidi grassi selezionati, quali ac. oleico (OLE), ac. stearico (STE) e ac. laurico (LAU) per determinare l'impatto del legame sulle strutture proteiche e sull'attività di legame alle IgE.



A questo scopo sono state analizzate nsLTP isolate da estratti naturali (nMal d 3; nCor a 8; nHel a 3), e le proteine ricombinanti, rMal d 3 e rCor a 8, prodotte nel lievito *Pichia pastoris*. Lo studio è stato condotto con un approccio multidisciplinare, combinando dettagliate analisi molecolari e strutturali dei tre allergeni con metodi immunologici e computazionali.

L'analisi comparativa delle sequenze aminoacidiche dei singoli allergeni (incluso Pru p 3 come riferimento) mediante allineamento multiplo di sequenza (Multiple sequence alignment; Clustal Omega v1.2.4) ha evidenziato la più alta percentuale di identità di sequenza tra Pru p 3 e Mal d 3 (= 81%), entrambe appartenenti alla famiglia delle Rosaceae. Hel a 3 ha mostrato la più bassa percentuale d'identità con tutte le proteine (43% con Cor a 8 e Pru p 3, e 48% con Mal d 3), mentre i valori per Cor a 8 e Pru p 3 e Cor a 8 e Mal d 3 erano, rispettivamente, 59% e 62%.

Le proteine, naturali e ricombinanti, sono state purificate attraverso tecniche cromatografiche e caratterizzate dal punto di vista biochimico, mostrando un elevato grado di purezza, massa corretta, struttura secondaria ben definita e, per le proteine ricombinanti, proprietà fisico-chimiche equivalenti alle controparti naturali. Tutte le proteine sono state riconosciute da un antisiero anti-nsLTP mediante Western blotting, sebbene il segnale relativo a nHel a 3 fosse piuttosto debole. Sono anche stati condotti saggi IgE-ELISA con rMal d 3, rCor a 8 e nHel a 3, usando sieri di 18 soggetti sensibilizzati a nsLTP di pesca e/o nocciola. La capacità di legame IgE di rMal d 3 è risultata maggiore rispetto a rCor a 8 e nHel a 3, quest'ultima ha mostrato una bassissima reattività verso IgE.

Il legame nsLTP/ligandi è stato analizzato con un saggio basato sulla fluorescenza dell'acido 8-anilino-1-naftalene-solfonato (ANS), chiamato ANS displacement assay. La fluorescenza dell'ANS è maggiore quando è legato a regioni idrofobiche di una proteina; se questo legame è inibito dalla presenza di altri ligandi, si registra una diminuzione della fluorescenza dell'ANS. È stato osservato che, in assenza di ligando, rMal d 3, rCor a 8 e nHel a 3 legano l'ANS in misura variabile. Sono state evidenziate differenze anche nella capacità delle proteine di legare i diversi acidi grassi. Tutte le nsLTP hanno legato maggiormente OLE, come mostrato da una riduzione importante della fluorescenza (59% per rMal d 3, 23% per rCor a 8 e 46%

per nHel a 3, alla più alta concentrazione di OLE). Le proteine hanno mostrato minor preferenza per STE e la massima riduzione di fluorescenza è stata del 17% per rMal d 3/STE (1:5). LAU ha indotto una riduzione dose-dipendente della fluorescenza ANS per tutte le proteine, con valori pari a 53%, 7% e 26% rispettivamente per rMal d 3, rCor a 8 e nHel a 3 (1:5). Al fine di verificare se l'interazione delle nsLTP con i ligandi avesse effetto sulla loro capacità di legare le IgE, sono stati condotti saggi IgE-ELISA con rMal d 3 e rCor a 8 in combinazione con OLE e STE. Come nel caso di Pru p 3, OLE aumenta significativamente il legame con le IgE ( $P < 0,05$ ) per entrambe le nsLTP. Invece, STE non induce cambiamenti in rMal d 3, ma porta a un leggero aumento del legame di rCor a 8 con le IgE, sebbene non statisticamente significativo.

Sono state poi eseguite analisi in silico sulle strutture delle singole proteine, che hanno evidenziato alcune differenze nella dimensione della cavità delle nsLTP, che è risultata maggiore in Mal d 3 (124 Å<sup>3</sup>) rispetto a Cor a 8 (106 Å<sup>3</sup>) e Hel a 3 (111 Å<sup>3</sup>). Le simulazioni di dinamica molecolare su 4 complessi nsLTP/ligando (Mal d 3/STE; Mal d 3/OLE; Cor a 8/STE; Cor a 8/OLE) hanno evidenziato un aumento significativo del volume della cavità delle proteine dopo l'inclusione dei ligandi. Il legame con OLE ha indotto in entrambe le proteine dei cambiamenti conformazionali, nello specifico nel loop 3 di Mal d 3 e nella parte C terminale di entrambe le proteine (Figura 1). Questa regione C-terminale è stata identificata in Pru p 3 come un importante epitopo IgE, spiegando così la maggiore reattività IgE osservata per i complessi nsLTP/OLE. Da notare che il legame con STE ha indotto cambiamenti simili in Cor a 8 (per cui era stato osservato un leggero, sebbene non statisticamente significativo, aumento del legame IgE), ma non in Mal d 3.

In conclusione, lo studio ha analizzato per la prima volta la capacità di legame di Mal 3, Cor 8 e Hel 3 a tre acidi grassi e ha confermato che questi allergeni omologhi possiedono diverse capacità di legare le IgE. Queste nsLTP legano preferibilmente l'acido oleico e questa interazione aumenta il legame IgE, attraverso cambiamenti conformazionali che coinvolgono un epitopo IgE dominante. Queste informazioni sono importanti e possono aprire la strada a ricerche future volte a migliorare e aumentare la sensibilità dei test diagnostici in vitro.



## Reazioni allergiche e non alle uniformi: il caso dell'Alaska Airlines

Symptoms related to new flight attendant uniforms.

McNeely E et al.

*BMC Public Health. 2018; 3:17.*

Nel 2011 l'Alaska Airlines, una delle maggiori compagnie aeree statunitensi, ha adottato un nuovo modello di uniforme. Subito dopo l'introduzione delle uniformi e fino al 2014, anno in cui sono state sostituite, gli assistenti di volo hanno riportato diversi problemi di salute (800 segnalazioni) di tipo respiratorio, dermatologico e allergico. Test di laboratorio sui materiali, condotti separatamente dalla compagnia aerea e dal produttore, hanno rilevato la presenza di tributilfosfato (TBP), un noto irritante e potenziale perturbatore endocrino, ma in quantità non ritenute sufficienti per indurre le reazioni riportate. Il TBP è utilizzato nell'industria tessile come agente antischiuma al fine di migliorare la tintura dei tessuti. Nel 2012 gli assistenti di volo hanno lanciato una class action contro il produttore delle uniformi. La causa però è stata persa nel 2016 per mancanza di prove



certe che dimostrassero che le sostanze chimiche ai livelli rilevati nelle uniformi avessero effetti noti sulla salute.

Altri test richiesti dall'associazione degli assistenti di volo sono stati condotti in un laboratorio specializzato in Germania. Oltre a confermare la presenza del tributilfosfato, le analisi hanno rilevato anche altre sostanze pericolose, tra cui un colorante a dispersione vietato in Europa poiché sospetto cancerogeno, metalli pesanti e biocidi. Tuttavia, non è nota una connessione diretta tra l'esposizione a questi composti attraverso i tessuti e lo sviluppo dei sintomi negli assistenti di volo o nella popolazione generale.

Al fine di quantificare le associazioni tra la salute dei membri dell'equipaggio dell'Alaska Airlines e le nuove uniformi, un gruppo di ricercatori della scuola T.H. Chan di specializzazione in salute pubblica dell'università di Harvard, ha condotto uno studio pubblicato nel 2018 su *BMC Public Health*. McNeely e colleghi hanno analizzato delle serie temporali dei sintomi riportati dai partecipanti ad un'indagine più ampia, l'Harvard Flight Attendant Health Survey, il cui scopo era raccogliere dati per valutare l'impatto delle esposizioni occupazionali sulla salute degli assistenti di volo. L'indagine è stata condotta nel 2007, con due periodi di follow-up nel 2013 e nel 2015. Il questionario includeva domande sul lavoro (compagnia aerea, rotte, ore di lavoro...), sulla storia medica e sul benessere generale. Sono stati anche raccolti dati demografici e sullo stile di vita (sesso, età, etnia, indice massa corporea, abitudine al fumo e uso di sostanze). Il campione di studio di McNeely et al. includeva tutti





gli assistenti di volo dell'Alaska Airlines attivi, che avevano completato il sondaggio del 2007 (n = 684) e almeno un sondaggio di follow-up (n = 117 nel 2013; n = 249 nel 2015). 65 assistenti di volo avevano partecipato a tutte e tre le indagini: nel 2007, 2013 e 2015, quindi, rispettivamente, prima (riferimento), durante (esposizione) e dopo il periodo d'uso delle uniformi.

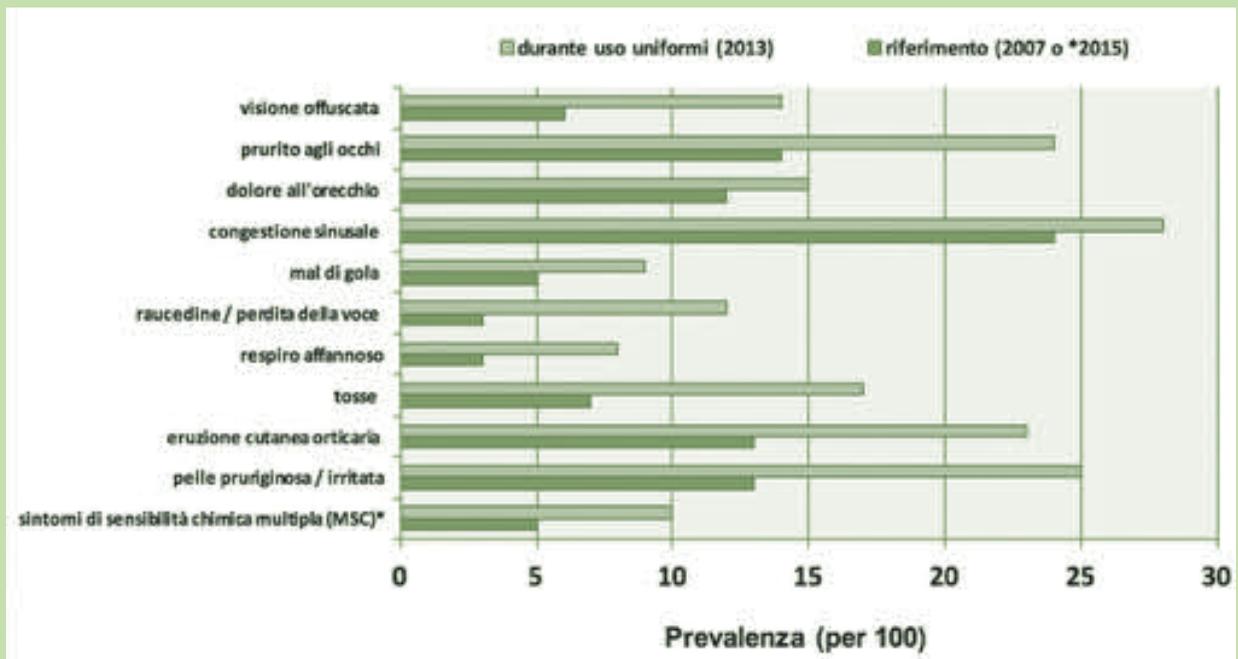
I ricercatori hanno esaminato le associazioni tra l'esposizione alle uniformi e i sintomi raggruppati in quattro categorie, in base all'area d'impatto: 1) occhi, orecchie, naso, gola (EENT; Eyes, Ears, Nose, Throat); 2) basse vie respiratorie; 3) pelle; 4) sintomi di sensibilità chimica multipla (MCS,

Multiple Chemical Sensitivity). Hanno calcolato una prevalenza per diversi sintomi tra i partecipanti per ciascuno degli anni dell'indagine. I risultati hanno mostrato un picco di prevalenza dei sintomi nel 2013 (Figura 1), quando le divise erano in uso.

Al fine di tenere conto della distorsione di selezione dovuta a un follow-up non uniforme tra i partecipanti, McNeely e colleghi hanno utilizzato le equazioni di stima generalizzate (GEE) e applicato l'inverse probability weighting per modellare l'associazione tra i sintomi negli individui nel tempo (periodo di riferimento rispetto al periodo di esposizione), dopo l'adeguamento per età, sesso e abitudine al fumo.

Figura 1

Grafico della prevalenza non ponderata dei sintomi.



Il valore di riferimento è il 2007 per tutti i sintomi, eccetto per MSC, per cui il 2015 è considerato il riferimento non essendo stati inclusi nel sondaggio del 2007.



## RECENSIONI

Nel complesso l'analisi ha evidenziato un'associazione positiva tra le nuove uniformi e comparsa di sintomi di specifici, soprattutto quelli riferiti a eruzioni cutanee e prurito, problemi respiratori e allergici.

Gli autori evidenziano che il loro studio è il primo ad esaminare la relazione tra uniformi contenenti composti chimici nocivi ed effetti sulla salute; la coorte di assistenti ha dato l'opportunità di farlo in modo rigoroso, permettendo di valutare una comune esposizione in una popolazione definita con una specifica data di inizio esposizione. Inoltre, una coorte professionale rende meglio visibile l'entità delle esposizioni nocive che può essere altrimenti invisibile o interpretato come sensibilità individuale. Questi risultati supportano l'importanza delle segnalazioni degli assistenti di volo su potenziali danni alla salute e sottolineano la necessità di ulteriori indagini. E' interessante notare che proble-

mi simili sono stati denunciati anche da assistenti di volo di compagnie aeree diverse, come quelli dell'American Airlines alla fine del 2016.

Gli autori pongono l'attenzione sull'importanza di condurre ricerche specifiche sugli assistenti di volo poiché questi sono esposti a un ambiente lavorativo insolito, che include vari contaminanti dell'aria in cabina, alterazioni del ritmo circadiano, rumore elevato e cambiamenti di pressione, ossigenazione e umidità, e non è noto come tutti questi fattori possano influenzare potenziali reazioni a composti chimici nell'abbigliamento.

Ovviamente i risultati dello studio sono importanti non solo per gli assistenti di volo, ma evidenziano un problema potenziale per la popolazione in generale per quanto riguarda le sostanze chimiche usate nel confezionamento dei vestiti.



## FOLLOW ME

Vi trasferite e volete continuare a ricevere il **Notiziario Allergologico**?  
Comunicateci il vostro nuovo indirizzo.



per telefono

02 581981



per fax

02 8322 512



per e-mail

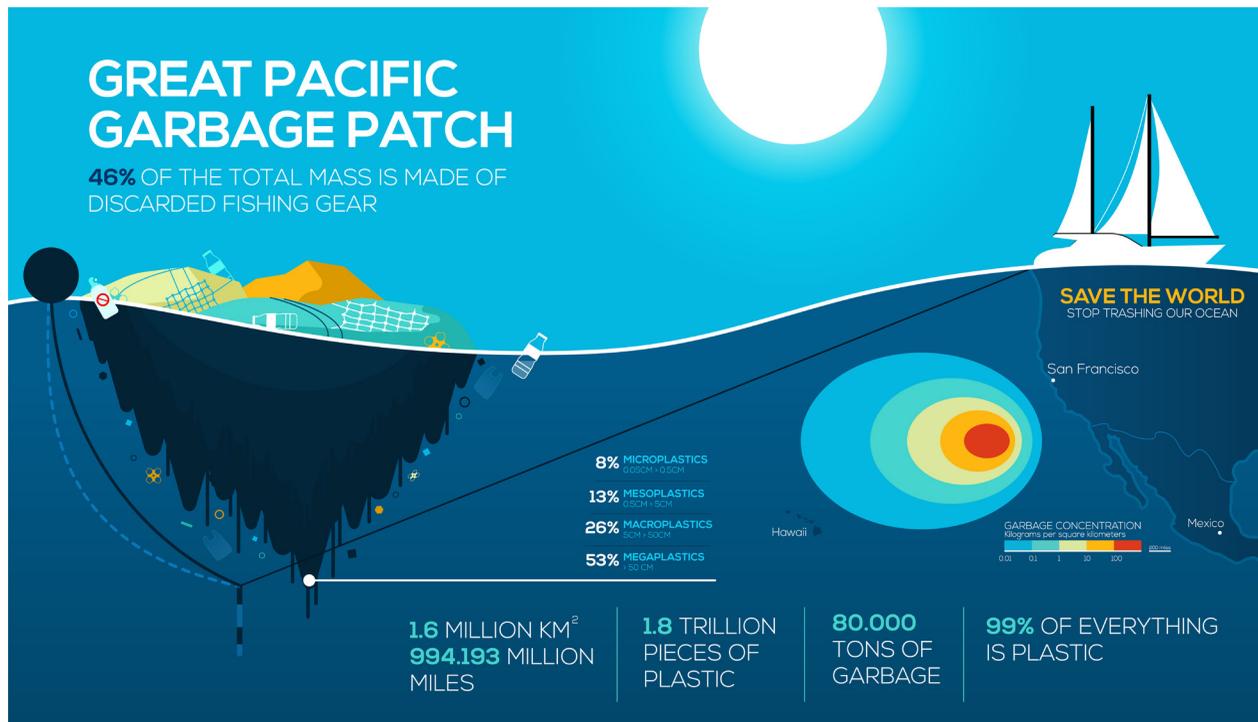
[redazione@lofarma.it](mailto:redazione@lofarma.it) [commer@lofarma.it](mailto:commer@lofarma.it)



per posta

Viale Cassala 40, 20143 Milano

## Approfondimento COVER



La plastica di per sé è un materiale molto utile essendo utilizzato per la produzione di numerosissimi manufatti; purtroppo la plastica è anche molto resistente potendo durare centinaia di anni se non viene riciclata o incenerita. Stime recenti indicano però che solo il 20% della plastica prodotta viene riciclata o incenerita mentre l'80% si accumula a terra o finisce nelle acque. Quest'ultima tende con il tempo a sbriciolarsi (mai a dissolversi del tutto) formando frammenti più o meno piccoli (microplastiche) che costituiscono una delle principali cause di morte per strangolamento, blocco intestinale o soffocamento di molti pesci, cetacei, tartarughe, foche...ed uccelli marini

poiché vengono scambiati per cibo. Oltre ad uccidere direttamente gli animali marini le microplastiche sono facilmente ingerite da pesci, molluschi, crostacei...e quindi finire via via nella catena alimentare con potenziali rischi per la salute umana.

Si è calcolato che ogni anno finiscono in mare almeno 8 milioni di tonnellate di plastica e la quantità è destinata ad aumentare. Gli oggetti più frequenti sono monouso: sacchetti di ogni tipo, bottiglie di varie dimensioni, tappi, palloncini, flaconi vari, tuniche, reti di pescatori. Tale massa di rifiuti di plastica viene trasportata dalle correnti ammassandosi fino a creare "isole galleggianti", come quella verso la California nota come Great Pacific

Garbage Patch.

Anche il Mare Nostrum è sempre più invaso dalla plastica ed anzi, è considerato una delle zone critiche del pianeta visto che 90 tonnellate di plastica vi vengono riversate ogni anno. Questi dati ci dovrebbero quindi far capire come sia improrogabile adottare politiche e misure drastiche in grado di ridurre significativamente i rifiuti di plastica. Se ciò non avverrà, l'inquinamento da plastica dei mari potrebbe triplicarsi entro il 2050, e le nuove generazioni si troveranno probabilmente a nuotare in un mare che contiene più plastica che pesci.

BUON 2020

Auguri ai Lettori e agli Autori

*Con la speranza che ci seguano  
con lo stesso interesse anche il prossimo anno.*

*Gianni Mistrello  
e  
Maura Fattorini*



## 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.

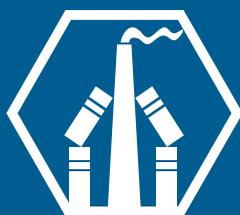
Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

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