

ISSN 2038-2553

Anno 39 - 2020 • Volume 38, n.3

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**Gestione
del paziente allergico
nell'era digitale**

**I linfociti ILC2
come potenziale target
della ITS**

ITS e pazienti over 65

**Covid-19, allergie ed asma:
non tutto viene per nuocere**



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 39, 2020 - Volume 38, n. 3

DIRETTORE RESPONSABILE

Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO

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

www.lofarma.it

www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su

www.lofarma.it

In copertina:

La biblioteca del Trinity College di Dublino.



Se siete amanti di quei luoghi immersi in un tempo sospeso, e avete voglia di farvi avvolgere in uno scenario che ricorda le atmosfere misteriose de "In Nome della Rosa" allora non potete fare a meno di visitare la Old Library, l'antica biblioteca del Trinity College, la più importante Università di Dublino.

Tra i corridoi che si perdono a vista d'occhio si alternano i saloni dagli altissimi soffitti a volta (il più noto, Long Room è lungo 65 metri) in cui sono custoditi circa cinque milioni di volumi, un inestimabile tesoro. Tra i cimeli d'età medioevale è conservato uno dei manoscritti più importanti della storia, il celebre "Book of Kells", un capolavoro di arte celtica (anche noto come Evangelionario di San Columba, realizzato dai seguaci del monaco nello scriptorium di Iona intorno all'800 d.C). Non è un caso se la Old Library di Dublino, proprio per le sue atmosfere suggestive, sia stata scelta come set del primo episodio della saga "Harry Potter e la pietra filosofale". È questa infatti la fantastica biblioteca del castello di Hogwarts in cui il maghetto con i suoi inseparabili Ron ed Hermione cerca incantesimi, libri proibiti e sortilegi. Una curiosità da sottolineare è che il complesso del Trinity College in cui si trova la Old Library fu fondato dalla regina Elisabetta I d'Inghilterra (sui terreni confiscati ad un monastero agostiniano), allo scopo di evitare che i giovani dublinesi, recandosi nel continente per studiare, potessero essere contagiati dalle influenze papali.



SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 39 - 2020 - Volume 38, n. 3

EDITORIALE

98

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

Monitoraggio e gestione del paziente allergico nell'era digitale **100**

Salvatore Tripodi, Paolo Maria Matricardi

Innate Lymphoid cells di tipo 2 (ILC2) come potenziale target terapeutico nell'immunoterapia allergene-specifica **112**

Lorenzo Cosmi

COVID-19 allergie ed asma: "non tutto viene per nuocere" **120**

Maria Angela Tosca, Marco Crocco

Immunoterapia nei pazienti over-65: una valida opzione terapeutica **129**

Francesco Pucciarini, Erminia Ridolo



RECENSIONI

Gianni Mistrello

I pollini o il particolato atmosferico possono veicolare il SARS-CoV-2? **141**

Dunker et al.

E' efficace l'ITS sublinguale in soggetti affetti da RA per acari, con ipertrofia delle adenoidi? **142**

Yu et al.

Ormoni sessuali ed asma **143**

Cephus JY et al.



EDITORIALE

a cura di
Gianni Mistrello

Immagino che l'“ammartaggio” del robot Perseverance nel cratere Jezero (un bacino a Nord dell'equatore marziano che circa 3,9 miliardi di anni fa conteneva un lago) sia stato seguito con notevole curiosità ed interesse da molte persone. Pur non essendo la prima missione esplorativa di un robot sul Pianeta Rosso, Perseverance rappresenta il robot più sofisticato mai finora sviluppato dalla NASA. Oltre a trasportare un piccolo elicottero (Ingenuity) nel suo marsupio tecnologico che tenterà prossimamente il primo volo controllato su Marte, esso è dotato di una trivella robotica in grado di perforare la superficie del suolo e raccogliere così dei campioni di materiale, strada facendo. Questi campioni verranno poi riposti in un unico contenitore e grazie ad una sorta di “staffetta” (che avverrà in una serie di successive missioni in collaborazione con l'European Space Agency) verrà “sparato” con un cannoncino verso il cielo di Marte dove verrà “preso al volo” da un satellite in orbita su Marte e a sua volta inviato sulla Terra ed i campioni in esso contenuti, sottoposti ad analisi approfondite. In questa fase è bene ricordare che un'Azienda italiana, Leonardo, svolgerà un ruolo determinante per il successo di questa incredibile operazione. Nel frattempo si tenterà di interpretare i dati degli strumenti a bordo del robot per comprendere se in un tempo remoto ci siano state le condizioni per il proliferare della vita, anche solo delle forme microbiche più semplici. Lo studio delle rocce costituirà invece la chiave per decifrare l'evoluzione marziana, e capire se, come e perché il Pianeta si sia inaridito, visto che qualche miliardo di anni fa la zona in fase di esplorazione era particolarmente ricca di acqua. Tutto questo potrà anche aiutarci a capire meglio il pianeta che temporaneamente abitiamo e la sua possibile evoluzione e possibilmente come proteggerlo. Perseverance dispone anche di strumenti per effettuare una serie

di esperimenti scientifici. Uno di questi prevede di produrre ossigeno, in un ambiente che ne è privo, a partire dall'atmosfera di Marte, ricca di anidride carbonica. La riuscita dell'esperimento rappresenterebbe una pietra miliare verso l'obiettivo di trasportarvi un giorno degli esseri umani.

Per chi si chiede se l'esplorazione spaziale sia una priorità per l'uomo e se valga la pena o no spendere per questo così tanti miliardi di dollari, va ricordato che non ci sono solo i risultati scientifici che portano a una migliore conoscenza dello spazio al di fuori della Terra, ma che essa pone obiettivi talmente impegnativi per raggiungere i quali sono fondamentali livelli di competenza e creatività straordinari. La corsa alla Luna per esempio rappresentò una sfida tecnologica incredibile. Mai nella storia dell'umanità ci fu un impulso così rivoluzionario alla innovazione che portò allo sviluppo di una miriade di tecnologie le cui ricadute nella vita quotidiana si manifestano ancora oggi. Lo sviluppo della telemedicina è uno dei tanti esempi. La storia della telemedicina inizia infatti con i primi esperimenti aventi l'obiettivo di sviluppare tecnologie in grado di monitorare a distanza alcuni parametri vitali degli astronauti e in caso di bisogno assicurare loro una assistenza sanitaria il più efficace possibile. Da qui le spinte negli anni successivi verso la sua applicazione nel campo dei servizi sanitari da offrire ai cittadini.

Questo numero del Notiziario inizia proprio con un articolo del Dottor Tripodi e il Dottor Matricardi sulle enormi potenzialità della cosiddetta sanità mobile (*mHealth*) e cioè smartphone, tablet e pc portatili, nel rivoluzionare l'interazione dei cittadini con i servizi sanitari nazionali. L'impiego di tecnologie digitali sta contribuendo e contribuirà sempre più a modificare significativamente diversi aspetti dell'assistenza sanitaria tradizionale; essa contribuirà a facilitare l'accesso dei cittadini alla stessa, a favorire una collaborazione più efficace tra medico e paziente e a migliorare l'offerta delle cure i cui costi saranno non solo più



Ecco l'immagine dei pochi secondi che precedono la delicatissima manovra che ha portato il robot Perseverance al touchdown sul suolo di Marte.

contenuti ma anche di migliore qualità. Gli autori in particolare hanno concentrato la loro attenzione sull'impiego della *mHealth* in campo allergologico riportando la loro esperienza sulla applicazione di questa modalità nella gestione del paziente allergico. Si prosegue con un aggiornamento sul complesso network cellulare e citochinico che gioca un ruolo importante nello sviluppo delle malattie allergiche. Nell'articolo il Prof. Cosmi (Università di Firenze) ha messo in evidenza l'importanza di una famiglia di linfociti appartenenti all'immunità innata noti come ILC (innate lymphoid cells) ed in particolare il ruolo patogenetico del subset ILC2 nell'infiammazione allergica. Questi linfociti, localizzati prevalentemente nelle sottomuose delle vie aeree e del tratto gastroenterico, si attivano, a differenza dei linfociti Th2, in

risposta ad alcuni fattori epiteliali (allarmine). Diverse evidenze sperimentali supportano un possibile ruolo delle ILC2 nell'innescare e nel mantenimento della flogosi in corso di malattie allergiche. Per tale ragione le ILC2 possono rappresentare un nuovo target terapeutico delle malattie allergiche come supportato da alcune esperienze cliniche citate dall'autore.

Il successivo articolo della Dottoressa Tosca e del Dottor Crocco (Centro di Allergologia, Ist. Gaslini, Genova) dal titolo intrigante, pone un problema: tra i fattori che espongono al rischio di Covid 19 (età avanzata, obesità, malattie cardiovascolari, broncopneumopatie croniche), c'è anche l'asma? Sulla base di evidenze di letteratura, la risposta paradossalmente sembra escludere questa possibilità. Pur essendo infatti l'asma una malattia respiratoria cronica, i dati sembrano indicare che i pazienti asmatici non contraggono l'infezione Covid 19 più facilmente rispetto alla popolazione in generale. A supporto di questa ipotesi, gli autori descrivono una serie di fattori che potrebbero spiegare questo paradosso. L'immunoterapia allergene specifica (ITS) rappresenta l'unica terapia in grado di modificare la storia clinica delle malattie allergiche. Il costante aumento della popolazione anziana ha anche messo in evidenza che nella stessa è aumentata la diffusione delle malattie allergiche, tanto che la loro prevalenza non è più trascurabile come si riteneva fino a qualche anno fa. Si è così osservato che l'impatto delle patologie allergiche può contribuire a peggiorare la qualità di vita di questa popolazione che spesso è già affetta da altre comorbidità. Per molti anni la ITS nei pazienti anziani non è stata presa in considerazione perché ritenuta inefficace per una ridotta efficienza del loro sistema immunitario o per una sottostima da parte del medico dell'importanza delle malattie allergiche rispetto ad altre patologie. L'ultimo articolo della Professoressa Ridolo e del Dottor Pucciarini (Università di Parma) offre ai lettori una panoramica molto esaustiva sulla validità terapeutica della ITS in pazienti allergici over 65.



Monitoraggio e gestione del paziente allergico nell'era digitale

Salvatore Tripodi ¹
Paolo Maria Matricardi ²

¹ Ambulatorio Allergologia,
Policlinico Caslino, Roma, Italia

² Pediatric Pulmonology,
Immunology and Intensive Care Medicine,
Charité Universitätsmedizin Berlin,
Berlin, German

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 3: 100-111

INTRODUZIONE SALUTE DIGITALE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), definisce la salute digitale o *eHealth* (abbreviazione di "salute elettronica") come l'uso sicuro ed economico delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT) per la salute e i settori correlati. La *mHealth* (o "salute mobile"), come componente della *eHealth*, è costituita dalla fornitura di servizi sanitari e di informazioni attraverso tecnologie mobili, come telefoni cellulari, tablet, e computer (1). Durante la 71^a Assemblea Mondiale della Sanità di Ginevra (2018), è stato chiaramente affermato che le tecnologie mobili senza fili hanno il potenziale per rivoluzionare l'interazione dei cittadini con i servizi sanitari nazionali. L'uso di tecnologie digitali semplici e facilmente accessibili può migliorare la qualità e l'offerta delle cure, aumentare l'accesso alle informazioni e ai servizi sanitari, aumentare la consapevolezza e promuovere cambiamenti positivi nei comportamenti sanitari per prevenire l'insorgenza di ma-

lattie acute e croniche (2). Diversi aspetti dell'assistenza sanitaria tradizionale saranno modificati da questa rivoluzione digitale: a) la sede di cura non sarà più la clinica o il laboratorio, ma il paziente; b) l'approccio alle cure si baserà sul singolo paziente invece che su gruppi di pazienti con malattie simili (medicina di precisio-

ne); c) la tradizionale gerarchia tra medico e paziente (il primo come autorità) basata su prescrizioni e raccomandazioni specifiche sarà sostituita da una collaborazione di tipo partenariale, *blended* (il medico come guida); d) i dati dei pazienti saranno di proprietà personale e non come proprietà di un'istituzione; e) le decisioni

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- eHealth (salute digitale) • mHealth (salute mobile) • eDiary (diario elettronico) • SLIT
- Clinical Decision Support System (CDSS) • Immunoterapia Allergene specifica (AIT)

La sanità mobile (*mHealth*), cioè l'uso di dispositivi come *smartphone*, *tablet* e *pc portatili* ha un grande impiego nella gestione di patologie croniche (come il diabete, il cancro le malattie cardiache e la BPCO). Anche per le patologie allergiche sono state sviluppate molte applicazioni per il loro monitoraggio e trattamento e in questo articolo riportiamo anche i dati della nostra esperienza decennale nel campo.

Sarà evidenziata l'importanza del diario elettronico per il monitoraggio del paziente allergico, l'aderenza alla terapia sia farmacologica che SLIT, ed inoltre la diagnosi etiologica, specie nei pazienti polisensibili dove l'usuale processo diagnostico (anamnesi, test cutanei e diagnostica IgE molecolare) a volte non consente di individuare gli allergeni clinicamente rilevanti per un dato paziente. Questo processo che integra tutti i suddetti passaggi ha portato allo sviluppo di un Clinical Decision Support System (CDSS) che potrebbe rivelarsi fondamentale nella corretta prescrizione della terapia allergene specifica (AIT).



saranno basate sull'analisi di grandi serie di dati oltre che sull'esperienza dei medici; f) i costi delle cure saranno ridotti (3).

La recente pandemia da Covid-19 ha certamente accelerato tale rivoluzione digitale, soprattutto in paesi già di per sé ad alto potenziale tecnologico in ambito medico (4). In altre nazioni invece, come ad esempio l'Italia, la scarsità ed eterogeneità della strumentazione disponibile, la mancanza di interconnessione tra i diversi sistemi di telemedicina e la cartella clinica elettronica del sistema sanitario nazionale, peraltro ancora non disponibile in modo standardizzato su tutto il territorio, l'assenza di un rimborso economico e non ultimo la presenza di pesanti limitazioni normative sulla privacy hanno ostacolato l'attuazione di soluzioni digitali efficaci, in particolar modo per la presa in carico dei pazienti cronici, come quelli immunoallergici, che hanno notoriamente maggior bisogno di un follow-up regolare (5).

A tal riguardo, alcuni autori statunitensi e canadesi hanno indicato dei criteri per la riorganizzazione dei servizi ambulatoriali di Allergologia ed Immunologia in corso di pandemia: la maggior parte delle visite andrebbe posticipata/ritardata o gestita attraverso contatti/consulti virtuali, ad eccezione dei pazienti con immunodeficienza primaria o asma non controllata, o pazienti sottoposti a ITS per via iniettiva, sviluppando ed integrando ove possibile strumenti di telemedicina, così da riservare i pochi posti disponibili per la tradizionale visita ambulatoriale ai pazienti più gravi, secondo il giudizio del clinico (6). Allo stesso modo l'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAA-

CI) ha formulato alcune raccomandazioni per la gestione delle allergie ed immunodeficienze infantili in questo particolare frangente: non interrompere le terapie continuative per il controllo ottimale delle forme croniche come asma grave e immunodeficienze (considerate fattori di rischio per complicanze da Covid-19) e preferire quando possibile una comunicazione medico-paziente di tipo digitale (telemedicina) (7). A tal proposito, le stesse società scientifiche che operano in ambito Immuno-Allergologico in Italia (SIAIP e SIMRI in campo pediatrico, SIAAIC e AAIITO per quanto riguarda la popolazione adulta) hanno recentemente pubblicato sui siti ufficiali delle Società dei vademecum per guidare i pazienti nella autodiagnosi differenziale tra i sintomi da infezione Covid-19 e quelli dell'allergia respiratoria tipica del periodo primaverile così come nella gestione "a distanza" delle manifestazioni cliniche allergo-immunologiche e delle terapie croniche (come l'ITS ed i farmaci biologici).

LA SALUTE DIGITALE IN ALLERGOLOGIA

La salute digitale può anche avere un impatto molto positivo sulla gestione dei pazienti allergici. Come affermato in una *position paper* dell'American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), i pazienti allergici traggono beneficio dalla tele-medicina, ad esempio attraverso una migliore collaborazione tra paziente e medico, un facile accesso e l'adesione alla consultazione degli allergici, nonché procedure di prescrizione semplificate. Questo impatto positivo è

particolarmente importante per i pazienti che vivono in zone rurali o remote. Tuttavia, anche questi autori sottolineano la necessità di migliorare la regolamentazione, i programmi di certificazione, l'attenzione alla protezione dei dati e lo sviluppo di adeguati sistemi di rimborso (8). Recentemente, una Task Force dell'EAACI ha pubblicato un *position paper* sul "Ruolo delle tecnologie *mHealth* nella cura del paziente allergico", e ad essa si rinvia per un maggiore approfondimento (9). Il gruppo di studio ha analizzato oltre 130 app correlate all'allergia e ha valutato il ruolo delle tecnologie *mHealth* nel settore della rinocongiuntivite allergica, asma, dermatite atopica, orticaria cronica così come allergie alimentari, anafilassi, farmaci e allergie al veleno di imenotteri, questo è il link alla tabella di detto elenco: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1111%2Fall.13953&file=all13953-sup-0001-AppendixS1.pdf>

Di seguito saranno trattati alcuni aspetti dei sistemi digitali in allergologia con particolare riguardo alla gestione della Rinite Allergica, basata anche sulle nostre esperienze personali.

POLLINI, SPORE FUNGINE E AEROBIOLOGIA

Le persone affette da allergia ai pollini hanno bisogno di informazioni accurate sui pollini e di previsioni attendibili per aiutare la diagnosi delle allergie, la prevenzione degli allergeni e la gestione dei sintomi, con conseguente miglioramento della qualità della vita. Il monitoraggio e le previsioni non dovrebbero



limitarsi alle concentrazioni di polline o spore, ma includere anche altre informazioni ambientali come i livelli di ozono, i solfuri, il biossido di azoto, il particolato e altri inquinanti, in quanto questi agenti, oltre ai loro effetti non specifici, possono aumentare l'allergenicità dei pollini (10).

La valutazione del livello dei pollini e delle spore può essere di aiuto nell'identificare gli allergeni clinicamente rilevanti per quel dato paziente guidando la scelta della migliore immunoterapia allergene specifica (AIT nei pazienti polisensibili), ma su questo aspetto molto importante ci torneremo più avanti. Naturalmente è necessario che tali dati aerobiologici siano effettuati da istituzioni affidabili, che utilizzino metodiche validate e standardizzate e che si assumano la responsabilità etica e scientifica della loro analisi e diffusione. Recentemente sono state proposte delle nuove tecnologie, con apparati portatili, basate su un microscopio che sfrutta tecniche olografiche ed analisi software di intelligenza artificiale, che consentono di poter analizzare, in modo automatico, i pollini anche a livello individuale e/o di piccole comunità. Se questi sistemi fossero economicamente accettabili e scientificamente validati, sarebbero molto importanti specie per quei pazienti che sono distanti (oltre i 30 km) da un centro di monitoraggio aerobiologico (11).

IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA (SAT)

La tecnologia *mHealth*, incluso il telemonitoraggio, i percorsi di cura inte-

grati (ICP) e i sistemi di supporto alle decisioni cliniche (CDSS) sono potenziali strumenti per aiutare il processo decisionale per l'AIT, inoltre può aumentare l'aderenza alla terapia integrando metodiche di comunicazione, educative, motivazionali e comportamentali (12-14). Ovviamente il telemonitoraggio *mHealth*, tramite diario elettronico, è utile non solo nei trials, ma anche in *real life*, per valutare il miglioramento dei sintomi, della qualità della vita o la riduzione dei farmaci, non solo durante l'AIT ma anche dopo la cessazione del trattamento (effetto *carry over*) e conseguente valutazione dell'impatto di tipo farmaco-economico (15).

ASMA

La *mHealth* non solo fornisce strumenti per supportare i pazienti con asma nell'automonitoraggio e nel processo decisionale, ma offre anche una varietà di terapie digitali a supporto della gestione della malattia. Infatti, la *mHealth* ha il potenziale per migliorare la qualità delle cure, migliorare l'aderenza alla terapia e rilevare il deterioramento dei sintomi attraverso il monitoraggio continuo e il feedback ai pazienti. Una revisione sistematica ha dimostrato un miglioramento del controllo dell'asma con l'uso della *mHealth*, sebbene la qualità delle applicazioni fosse sostanzialmente eterogenea (16).

Molte applicazioni per l'asma sono state sviluppate e sono disponibili per l'uso, (17) principalmente da parte di adulti, ma alcune anche per bambini e adolescenti in età scolare (18,19). La

registrazione dell'uso di un inalatore reliever è stata utilizzata per monitorare il controllo dell'asma pediatrico e per fornire un feedback attraverso un piano di trattamento elettronico ed una guida comportamentale durante le esacerbazioni (20). Sono state sviluppate e sono attualmente in fase di valutazione tecnologie basate su smartphone per la valutazione di parametri oggettivi, come la funzione polmonare o i suoni polmonari (Matricardi P, comunicazione personale).

Tuttavia, mancano RCT a lungo termine di *mHealth* per il miglioramento del controllo dell'asma, e si spera che il progetto multicentrico finanziato dall'UE Horizon 2020, "*My Air Coach*", finalizzato allo sviluppo di un innovativo sistema di monitoraggio dell'asma, sia in grado di rispondere alle attuali esigenze non soddisfatte sul campo (21).

MALATTIE DERMATOLOGICHE

La *mHealth* può svolgere un ruolo nella cura dei pazienti con malattie allergiche dermatologiche, come la dermatite atopica, la dermatite da contatto, l'orticaria cronica e le manifestazioni cutanee di ipersensibilità ai farmaci. Una volta confermata la diagnosi, le app possono essere utili per il monitoraggio dei disturbi e di altri sintomi, il supporto dell'autogestione del paziente, la facilitazione della comunicazione tra professionista e paziente, la telemedicina e il supporto tra pari o la ricerca. Basti pensare all'uso ampiamente diffuso di un app come Whatsapp di condivisione



di fotografie per problemi dermatologici tra il paziente e gli operatori sanitari e tra i medici per la teledermatologia.

Esistono diversi strumenti convalidati per la valutazione della gravità delle malattie dermatologiche (22) e il Patient Oriented Score of Atopic Dermatitis (PO-Scorad) è stato utilizzato in un'app mobile (23) così come l'Atopic Dermatitis Activity Score e il Patient Oriented Eczema Measure dell'Università di Nottingham (24). La fotodocumentazione digitale dei risultati del skin prick test, del patch test e dell'intradermoreazione potrebbe essere raccolta e analizzata dalla *mHealth*, e sono state fatte delle correlazioni tra le valutazioni morfometriche mediche e quelle computerizzate delle risposte positive al test cutaneo (25).

ALLERGIA ALIMENTARE

Esistono numerose app che possono fornire informazioni sugli alimenti, diari alimentari, registro di sintomi, ma anche scanner dei codici a barre delle etichette degli alimenti (26).

Le applicazioni dedicate all'identificazione degli allergeni dichiarati nei prodotti alimentari (ad esempio, ShopWell®, ipiit® e altri) sono ampiamente distribuite, ma mancano di convalida e spesso non dichiarano la loro fonte di informazione. L'applicazione FoodMaestro App® consente ai pazienti la selezione di prodotti appropriati in base al loro profilo allergenico specifico. Altre applicazioni sanitarie mobili nel settore delle allergie alimentari supportano l'autogestione per le reazioni acute, in particolare dell'anafilassi.

ANAFILASSI

Attualmente, gli strumenti di *mHealth* sono utilizzati principalmente nei pazienti affetti da anafilassi per scopi educativi e di gestione in caso di reazione (27). I materiali didattici possono aumentare le conoscenze non solo dei pazienti o del personale sanitario, ma anche di altri individui come insegnanti, infermieri, personale scolastico, operatori di centri sportivi e membri della famiglia o altre persone che potrebbero aver bisogno di agire durante una reazione anafilattica. Il riconoscimento dei sintomi chiave può essere supportato offrendo esempi visivi (fotografie, video). L'esecuzione di misure di trattamento di un episodio di anafilassi, in particolare l'uso di un autoinjector di adrenalina (AAI), può essere migliorata attraverso piani d'azione per l'anafilassi forniti attraverso le tecnologie *mHealth* come video e animazioni, ma anche con istruzioni audio dirette o chiamate di emergenza automatizzate (28).

ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI

Sebbene le tecnologie *mHealth* possano essere molto utili per la prevenzione e la gestione delle allergie al veleno di imenotteri, il numero di applicazioni esistenti è limitato. Le applicazioni potrebbero essere utilizzate per segnalare graficamente la presenza di diverse specie di imenotteri o di specie non comuni in alcune regioni, per comunicare con i reparti di emergenza o le autorità in regioni isolate o quando non è presente alcun aiuto in caso di una reazione allergica potenzialmente grave,

potrebbero anche aiutare a registrare e identificare l'insetto colpevole della puntura. Inoltre, dovrebbero essere sviluppate applicazioni mobili per monitorare il decorso del trattamento dell'immunoterapia con veleno (VIT), compreso il dosaggio, le reazioni avverse locali o sistemiche, e i promemoria dell'appuntamento successivo per ricevere la dose successiva.

ALLERGIA A FARMACI

Le applicazioni *mHealth* per le allergie ai farmaci sono state sviluppate principalmente a scopo educativo per aiutare a distinguere le reazioni avverse ai farmaci tra quelle che sono spiegabili farmacologicamente e quelle dovute a ipersensibilità immediata o ritardata (29). Sono state sviluppate pochissime applicazioni che si occupano specificamente di allergia ai farmaci, pertanto c'è un urgente bisogno di app che trattino delle diverse manifestazioni di ipersensibilità ai medicinali, delle interazioni farmacologiche e/o della reattività crociata, delle diagnosi differenziali comuni, dei frequenti fattori scatenanti dei diversi tipi di ipersensibilità ai farmaci e un elenco di marchi che indicano i farmaci generici correlati in diversi paesi. Dovrebbero anche includere le alternative terapeutiche suggerite quando un farmaco o una classe di farmaci è implicata.

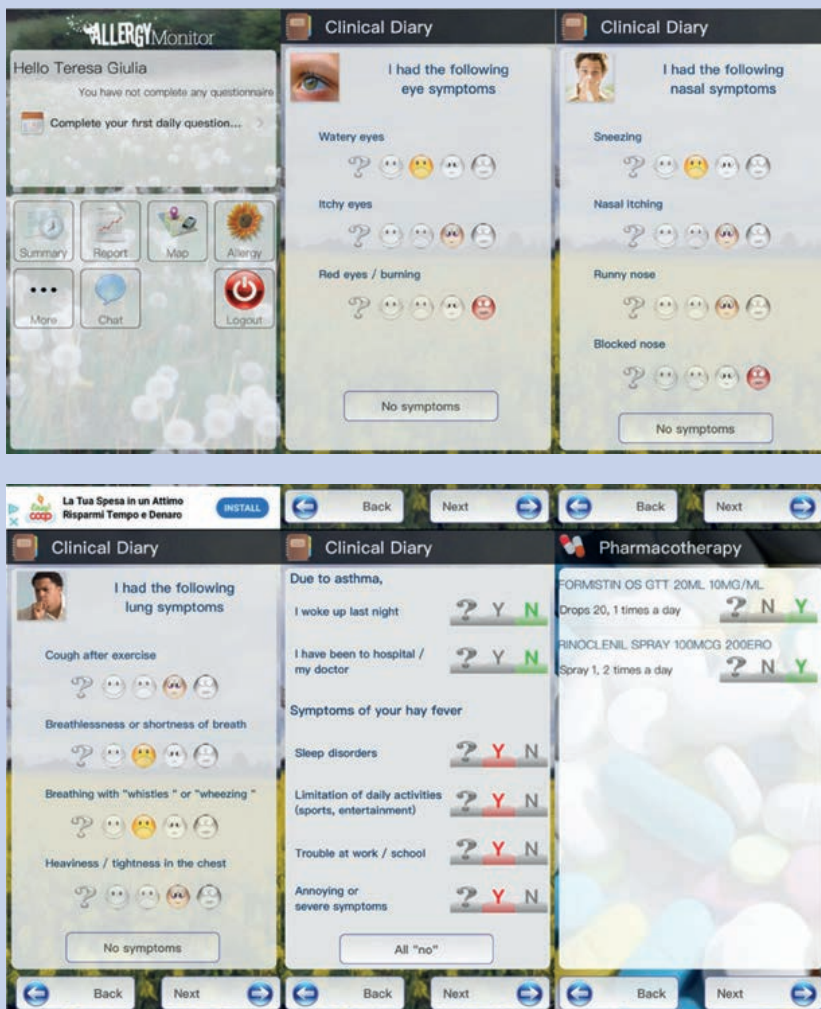
APPLICAZIONI PER LA RINITE ALLERGICA

Sebbene molte app siano dedicate alla gestione e al monitoraggio della rinite allergica, solo poche sono state utilizzate



Figura 1

Esempi di screenshot del front end dell'applicazione *AllergyMonitor*



Ogni giorno, l'utente compila un breve questionario sui sintomi degli occhi, naso e polmoni, nonché una scala analogica visiva sulle sue condizioni generali. Una volta attivato dal medico tramite il back-office, l'utente è anche abilitato a registrare la sua assunzione giornaliera di farmaci, l'adesione all'immunoterapia sublinguale e i potenziali effetti collaterali. Al fine di fornire una sintesi e un feedback all'utente, tutti i dati inseriti sono facilmente accessibili all'interno dell'app in grafici riassuntivi che mostrano l'evoluzione dei sintomi nel tempo.

in studi pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed* (9, 30). Una rete molto ampia di collaborazione tra centri focalizzata sulla rinite e sul suo trattamento, sta accumulando evidenze attraverso l'uso mondiale di MASK-Air (MASK sta per Mobile Airways Sentinel Network). Questo diario clinico elettronico valuta i sintomi nasali, oculari e polmonari, così come i disturbi del lavoro e la salute globale attraverso una scala analogica visiva (VAS). MASK-Air ha già accumulato dati reali provenienti da un gran numero di pazienti in tutto il mondo, la cui analisi ha portato a conoscenze innovative sulla produttività sul lavoro, su modelli innovativi di trattamento e su nuovi fenotipi di malattie allergiche (31). Un modello di previsione individualizzata dei sintomi della rinite allergica, chiamato *Patient's Hay-fever Diary* (PHD), è stato sviluppato in Austria, combinando gli input dei pazienti (sintomi e farmaci) con le informazioni ambientali, con lo scopo di realizzare una migliore gestione della malattia attraverso la previsione dei sintomi (32).

In questa rassegna, riassumiamo di seguito l'esperienza clinica e di ricerca che il nostro gruppo ha raccolto nell'ultimo decennio con la piattaforma "*AllergyMonitor*", un eDiario per la rinite allergica e l'immunoterapia allergenica, la cui prima versione è stata sviluppata a Roma, in Italia, nel 2009.

ALLERGY MONITOR

Allergymonitor (TPS Production, Roma, Italia) è un servizio online sviluppato nel 2009 con l'obiettivo di consentire la



registrazione dei sintomi clinici, l'assunzione di farmaci e l'adesione all'immunoterapia sublinguale allergene-specifica (SLIT), nonché il monitoraggio dell'efficacia della SLIT o dell'immunoterapia sottocutanea (SCIT) da parte di pazienti affetti da rinocongiuntivite allergica e/o asma. Il sistema, disponibile a tutti e semplice da usare, è composto da due parti: un'applicazione per il paziente (front-end) e un sito web per il medico curante (back-office), e l'intero sistema è stato reso disponibile gratuitamente a tutti i Medici interessati durante l'attuale pandemia di Covid-19. L'app, che i pazienti possono scaricare gratuitamente da Google Play e Apple Store, è disponibile in diverse lingue. Ogni giorno, l'utente è invitato a compilare un breve questionario sui propri sintomi relativi a occhi, naso e polmoni, così come una scala analogica visiva (VAS) sulla sua condizione allergica generale. Una volta attivata dal medico tramite il back-office, l'utente dell'app è anche abilitato a registrare la sua assunzione giornaliera di farmaci, l'adesione all'immunoterapia sublinguale e i potenziali effetti collaterali (Fig. 1). Al fine di fornire un riassunto e un feedback all'utente, tutti i dati inseriti sono facilmente accessibili all'interno dell'app in grafici riassuntivi che mostrano l'evoluzione dei sintomi nel tempo. (Figura 1). Attraverso il suo back-office, il medico è in grado di accedere ad un'analisi di tutti i dati registrati e a rapporti individuali accessibili con diversi punteggi dei sintomi (e dei farmaci) validati a livello internazionale:

- Rinocongiuntivite Total Symptom

Score (RTSS)

- punteggio medio dei sintomi modificato (AdSS)
- punteggio dei farmaci (RMS) di emergenza (rescue)
- punteggio medio combinato di farmaci e sintomi (ACS)
- scala analogica visiva (VAS)

Tali score possono essere confrontati con i dati del monitoraggio pollinico locale, grazie alla collaborazione dei centri di aerobiologia (rete ARPA, Agenzie Regionali e Provinciali per la Protezione dell'Ambiente, e dal centro di Tor Vergata per Roma), e questi dati sono incorporati automaticamente in *AllergyMonitor*. Un sistema di messaggistica tra medico e paziente basato su e-mail, chat o SMS facilita la comunicazione diretta. Un sistema di allarme automatico segnala i giorni di mancata registrazione sia agli utenti del front end che a quelli di back-office. Consentendo un approccio di cura *blended* (condivisione medico-paziente), il *back-office* permette al medico di configurare individualmente il front end di ogni paziente inserendo ad esempio farmaci sintomatici o aggiungendo un'assunzione di immunoterapia e il monitoraggio degli effetti collaterali. Sulla base dei dati registrati tramite il front end (app), il software genera un report per l'utente, che riporta il periodo e i dati della registrazione (sintomi, curve polliniche, uso dei farmaci, immunoterapia, effetti collaterali, aderenza del paziente).

Tale rapporto prodotto da *AllergyMonitor* può essere stampato e consegnato dal paziente al medico di sua scelta, ma anche inviato direttamente per e-mail

dall'applicazione al medico. Il medico può quindi decidere ulteriori esami clinici e prescrizioni diagnostiche o terapeutiche anche sui dati acquisiti prospetticamente dal paziente durante il periodo di monitoraggio. La quantità, l'affidabilità e la precisione delle informazioni fornite dal *eDiario* possono rappresentare un'integrazione preziosa ed efficiente in termini di tempo alle informazioni raccolte retrospettivamente durante l'anamnesi, a volte breve e spesso effettuata mesi dopo gli episodi clinici rilevanti e perciò influenzata da una scarsa affidabilità dei dati ricordati (*recall bias*).

STUDI SCIENTIFICI

Dal 2010 il nostro gruppo implementa *AllergyMonitor* in una serie di studi clinici sulla rinite allergica. I risultati di questi hanno illustrato come il sistema possa essere utilizzato per supportare la diagnosi eziologica, la previsione dei sintomi, l'aderenza alla terapia e la decisione sulla prescrizione dell'AIT per i pazienti che presentano malattie allergiche stagionali.

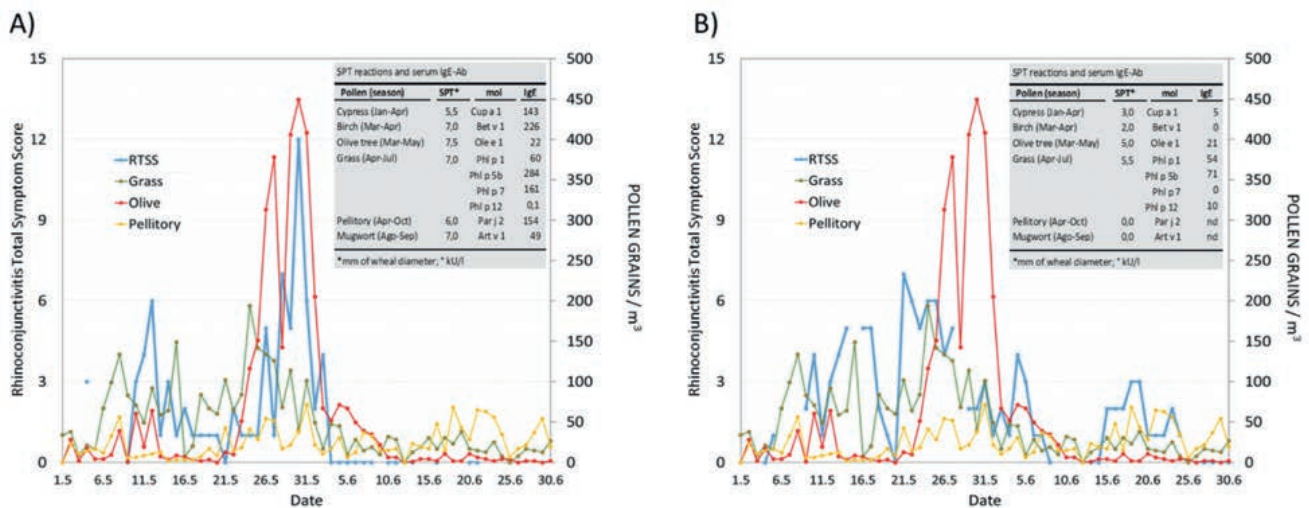
DIAGNOSI EZIOLOGICA DELLA RINITE ALLERGICA STAGIONALE (SAR)

L'analisi dei punteggi di gravità dei sintomi della rinite allergica durante l'esposizione al polline può essere utilizzata per valutare la rilevanza clinica della sensibilizzazione del paziente ad un polline specifico. Questa situazione



Figura 2

Traiettorie della severità dei sintomi della rinite allergica rispetto al conteggio dei pollini in due pazienti pediatrici



(a: paziente 1; b: paziente 2) di Ascoli Piceno con rinite allergica, e profilo allergico simile, secondo SPT e CRD. I dati sulla gravità dei sintomi - raccolti con AllergyMonitor - sono stati riportati come punteggio totale dei sintomi della rinocongiuntivite (RTSS). La conta dei pollini (grani/m³) è stata fornita dal centro di Aerobiologia locale. (Riprodotta con permesso da [33]).

è stata esemplificata descrivendo due pazienti affetti da SAR apparentemente simili dal punto di vista diagnostico (33). In entrambi i pazienti, non è stato possibile prendere una decisione chiara sulla base di un tradizionale valutazione allergologica (anamnesi clinica e SPT), pur integrata dalla valutazione delle IgE molecolari contro le molecole allergeniche genuine e cross-reattive rilevanti (Ole e 1, Phl p1, Phl p 5, Phl p12, Phl p7), cioè la *Component Resolved Diagnosis* (CRD). Tuttavia, la registrazione prospettica dei sintomi nasali e congiuntivali

durante il periodo di pollinazione ha contribuito in modo fondamentale all'identificazione del polline trigger (olivo per il paziente uno (Figura 2a), e polline di graminacee per il paziente due (Figura 2b). A nostra conoscenza, questo è stato la prima pubblicazione di una diagnosi eziologica di allergia ai pollini confermata da un'applicazione per smartphone. Il confronto dei punteggi di gravità dei sintomi (RTSS in questo caso) con i dati della concentrazione dei pollini può quindi guidare il medico nella scelta della corretta composizione dell'immunoterapia.

PREVISIONE A BREVE TERMINE DEI SINTOMI ALLERGICI

Abbiamo utilizzato *AllergyMonitor* per testare l'efficienza di un modello di previsione dei sintomi della SAR correlata ai pollini a livello di singolo paziente. Utilizzando il punteggio medio combinato (ACS) dei sintomi e dei farmaci, abbiamo dimostrato che la previsione a breve termine dei sintomi della rinocongiuntivite allergica stagionale è possibile anche in pazienti altamente polisensibilizzati in aree geografiche con esposizio-



ne complessa ai pollini. Ciò può portare a un migliore utilizzo dei farmaci sintomatici, soprattutto considerando la loro assunzione mirata prima dell'aumento previsto dei sintomi (34)].

ADERENZA ALLA COMPILAZIONE DELL'EDIARIO

Nei Paesi europei sono disponibili diversi e-diari per le allergie ai pollini, alcuni dei quali sono stati utilizzati anche in trials o studi osservazionali (35-36). Nella maggior parte delle impostazioni dello studio, la rispettiva applicazione è stata scaricata direttamente dai pazienti, senza alcun intervento o solo occasionalmente da parte dell'allergologo. Anche se l'uso di tecnologie mobili permette una raccolta senza precedenti di grandi set di dati, ed è estremamente facile, indipendentemente dalla posizione geografica e dalle differenze sociali, alcuni studi osservazionali sono stati caratterizzati da una scarsa aderenza dei loro utenti alla registrazione dei dati, a volte scendendo anche al di sotto del 10% dopo solo 2 settimane (359). Poiché è stato dimostrato che il ruolo del medico curante è di grande importanza per l'aderenza ai farmaci dei pazienti, ci siamo chiesti se ciò valga anche per l'aderenza ai diari digitali dei sintomi. In uno studio bi-centrico italiano che ha coinvolto 101 bambini e 93 adulti, i pazienti sono stati istruiti sull'uso di *AllergyMonitor* e hanno ricevuto promemoria personali via telefono oltre a messaggi di allarme automatici in caso di mancata registrazione (37). Dopo aver completato i periodi di monitoraggio individualizzato, abbiamo

potuto osservare un'aderenza complessiva di $\geq 90\%$ entro la prima settimana, con un calo all'80-90% tra la seconda e la sesta settimana per poi scendere al 70-80% dopo la settima settimana (Figura 3). È interessante notare che il livello di aderenza individuale nella seconda e terza settimana è stato in grado di prevedere l'aderenza complessiva di un dato paziente al monitoraggio con sufficiente sicurezza (Spearman $Rho=0.55$, $P < .001$ in entrambi i centri). Abbiamo concluso che l'aderenza alla registrazione giornaliera di un eDiario è molto alta, a condizione che sia prescritta e motivata con entusiasmo da un medico in un ambiente di cura condiviso (*blended*).

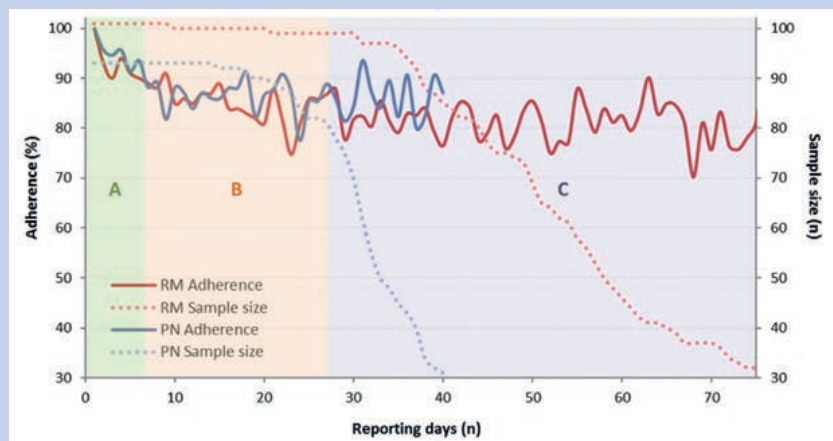
ADERENZA ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA

Poiché una causa importante per il fallimento del trattamento dell'asma e della rinite è l'aderenza non ottimale ai corticosteroidi locali (38), abbiamo ipotizzato che l'uso di un'applicazione di monitoraggio con un sistema di promemoria potrebbe essere in grado di ottimizzare anche l'aderenza ai farmaci e, di conseguenza, la gestione clinica delle malattie allergiche respiratorie. La necessità di assumere regolarmente i farmaci per ottenere il massimo effetto anche quando il paziente è asintomatico è un problema



Figura 3

Aderenza (%) alla registrazione su AllergyMonitor per giorno di riferimento e centro studi (RM= Roma; PN= Pordenone)



È possibile descrivere tre fasi (indicate dal colore di fondo chiaro): la 1a fase (a), della durata di 6 giorni, durante la quale l'aderenza scende dal 100 al 90%; la 2a fase (b), della durata di circa 20 giorni, durante la quale l'aderenza oscilla fino a raggiungere l'88%; la 3a fase (c) durante la quale scende all'80%. (Riprodotta con permesso da [37]).



particolare per le malattie croniche con sintomatologia episodica, come la rinite allergica stagionale. Le ragioni per un'aderenza non ottimale sono complesse, ma la chiave per una gestione di successo è una buona educazione sia nella logica del trattamento che nella tecnica inalatoria.

La telemedicina ha trovato la sua strada nella maggior parte dei campi di assistenza sanitaria, ma c'è relativamente poco pubblicato sul suo ruolo potenziale nelle malattie allergiche. Pertanto, abbiamo intrapreso uno studio originale che esamina il valore del telemonitoraggio sull'aderenza al trattamento quotidiano con corticosteroidi topici nei

bambini con febbre da fieno grave (36). Lo studio ha dimostrato un miglioramento sia nell'aderenza ai farmaci quotidiani che nella conoscenza della malattia. Non si è visto alcun miglioramento nel controllo della malattia, dovuto ad una scarsa quantità di pollini durante il periodo dello studio.

ADERENZA ALL'IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE

L'unica opzione di trattamento che modifica la malattia per la rinocongiuntivite allergica e l'asma finora è l'immunoterapia allergene specifica, che viene per lo

più somministrata sotto forma di iniezioni ripetute sottocutanee o di assunzione giornaliera di compresse / gocce sublinguali. Uno dei problemi più rilevanti

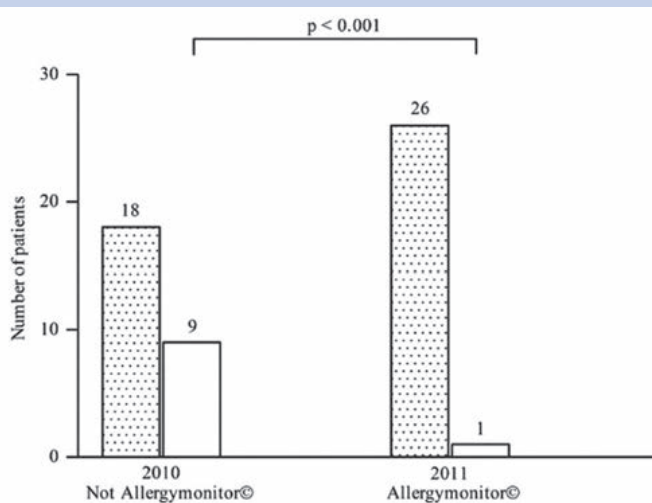
ROUTINE CLINICA E PROSPETTIVE FUTURE

L'utilizzo di *AllergyMonitor* nella pratica clinica di routine è iniziato nel 2009 nell'Unità di Allergia Pediatrica dell'Ospedale Pertini di Roma. In 10 anni di attività, circa 9500 pazienti in cerca di cure per la rinite allergica in questo ospedale hanno utilizzato l'eDiario. D'altra parte, circa 130 allergologi e pediatri in 10 Paesi hanno prescritto l'uso dell'applicazione ai loro pazienti per scopi clinici e/o di ricerca (40). Il feedback dei singoli utenti da parte dei medici dimostra che i benefici più apprezzati dei dati clinici raccolti prospetticamente più il conteggio dei pollini è la maggiore precisione diagnostica, soprattutto per i pazienti polisensibilizzati, ma anche la migliore aderenza alla SLIT (Figura 5).

Per valutare l'impatto combinato delle IgE molecolari e delle tecnologie sanitarie mobili sulla precisione della diagnosi SAR, il nostro gruppo ha recentemente integrato *AllergyMonitor* in un più complesso sistema di supporto alla decisione clinica (CDSS), ancora sperimentale. Questo CDSS si basa su diverse fasi del processo diagnostico: raccolta dell'anamnesi clinica, calendario retrospettivo dei pollini, determinazione della sensibilizzazione allergica con estratti di allergeni, CRD (che ha già un ruolo molto importante per la precisione della

Figura 4

Impatto di un eDiary sull'adesione alla SLIT



Aderenza alla SLIT in bambini affetti da rinite allergica stagionale a seguito di cure abituali o di monitoraggio con *AllergyMonitor*.

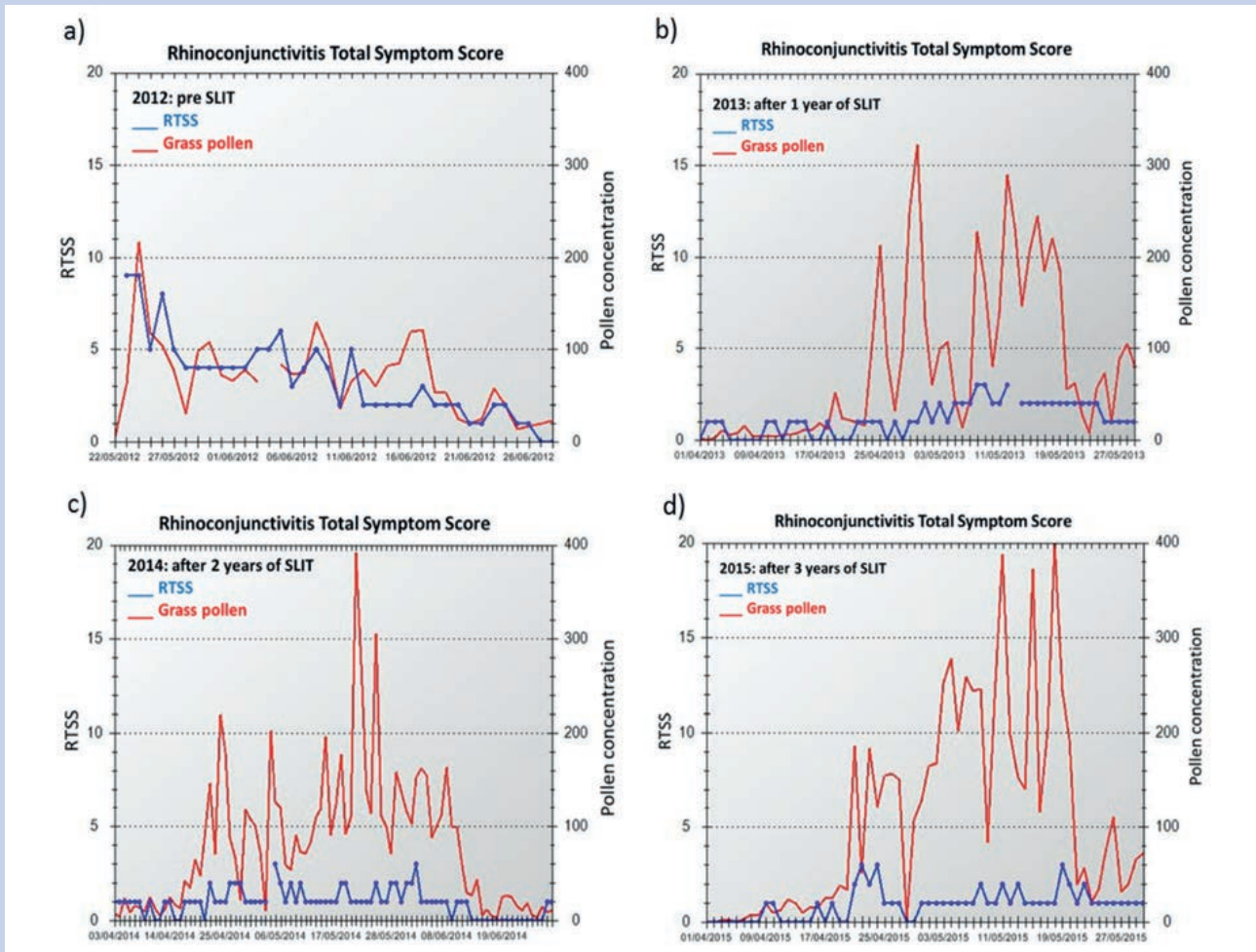
■ = dopo 1° anno di SLIT;

□ = dopo il 2° anno. (Riprodotta con permesso da [14].)



Figura 5

Monitoraggio dei sintomi di un paziente pediatrico con SAR durante la SLIT per graminacee



RTSS e traiettorie del polline prima di iniziare la SLIT (a) e dopo 1 (b), 2 (c) e 3 anni di SLIT (d). (Riprodotta con permesso da [40]).

diagnosi allergica), monitoraggio clinico tramite eDiario e dati paralleli sul conteggio dei pollini. Gli algoritmi brevettati visualizzano poi il quadro clinico e diagnostico di un paziente interpretando tutti i dati inseriti secondo linee guida internazionali nell'ambito della

medicina di precisione (13). L'impatto di questo CDSS sulle decisioni diagnostiche e terapeutiche dei medici è stato valutato in uno studio pilota italiano (@IT.2020) e in un progetto multicentrico internazionale (@IT.2020MC) che ha coinvolto 815 pazienti e oltre 150

medici di nove centri di studio in sette paesi del Sud Europa (41), con risultati estremamente interessanti.

Ci auguriamo che a breve possa essere implementato nella routine clinica di ogni allergologo e/o altro specialista che voglia prescrivere al meglio un AIT.



CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Gli studi e la pratica clinica basati sull'uso di *AllergyMonitor* hanno dimostrato l'affidabilità di una raccolta prospettica di dati digitali tramite *eDiario* e il suo impatto sull'adesione del paziente sia alla terapia farmacologica che all'immunoterapia allergenica. Il ruolo del medico curante è fondamentale, non solo per un'adesione ottimale alle tecnologie digitali, ma anche in un contesto collaborativo di cure condivise. Nel corso del tempo, l'interazione tra medici e pazienti cambierà pro-

gressivamente con l'uso crescente delle opportunità digitali. Un altro aspetto importante da tenere in considerazione è la possibilità di espandere l'uso degli *eDiari* e di altre piattaforme sanitarie, sfruttando l'integrazione di dati aggregati, in modo da prevenire l'esposizione individuale del paziente a condizioni sfavorevoli come l'elevato numero di pollini, gli elevati livelli di inquinamento atmosferico, e quindi guidarlo nell'assunzione di farmaci sintomatici. Al fine di implementare queste tecnologie in modo diffuso nella pratica clinica per migliorare la partecipazione e la cura dei pazienti, sono

necessari studi e modifiche normative, come riconosciuto da organizzazioni internazionali come l'OMS. Data l'attuale situazione pandemica e la situazione senza precedenti in tutto il mondo, l'impatto e l'urgenza di sistemi *mHealth* affidabili e qualificati è evidente. In un periodo in cui il contatto umano è stato ridotto e le istituzioni sanitarie e i team sono sommersi da pazienti critici, i benefici forniti dalle piattaforme digitali nella cura dei pazienti sono sostanziali. È quindi urgente andare avanti con le normative e gli sviluppi scientifici in questo settore.



Bibliografia

1. World Health Organization, <https://www.who.int/tb/areas-of-work/digital-health/faq/en/>. (Ultimo accesso 4/12/2020).
2. World Health Organization. *mHealth, Use of appropriate digital technologies for public health. Seventy-first World Health Assembly. A71/20, 2018.*
3. Mesko B, Drobni Z, BeÅnyei E, et al. Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare. *Mhealth*. 2017;3:38.
4. Portnoy J, Waller M, Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; [Epub ahead of print].
5. Omboni S. Telemedicine During The COVID-19 in Italy: A Missed Opportunity? *Telemed J E Health* 2020; [Epub ahead of print].
6. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 1477-1488.
7. Brough HA, Kalayci O, Sediva A et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - the 2020 COVID-19 pandemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; [Epub ahead of print].
8. Elliott T, Shih J, Dinakar C, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology position paper on the use of telemedicine for allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:512-517.
9. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper. *Allergy*. 2019;75(2): 259-72. <https://doi.org/10.1111/all.13953>.
10. Beck I, Jochner S, Gilles S, et al. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen. *PLoS ONE* 2013;8:e80147
11. Label-free bio-aerosol sensing using mobile microscopy and deep learning, *ACS Photonics* 2018, 5, 11, 4617-4627.
12. Pfaar O, Bonini S, Cardona V, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy* 2018;73(Suppl 104):5-23.
13. Matricardi PM, Kleine Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(Suppl 23):1-250.
14. ripodi S, Comberiat P, Di Rienzo Businco A. A web based tool for improving adherence to sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:611-612.
15. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, et al. Patient engagement and patient support programs in allergy immunotherapy: a call to action for improving long term adherence. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:34
16. Hui CY, Walton R, McKinstry B, et al. The use of mobile applications to support self management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effective-



Bibliografia

- ness and adherence. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24:619-632.
17. Kagen S, Garland A. Asthma and allergy mobile apps in 2018. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;2(19):6.
 18. Perry TT, Marshall A, Berlinski A, et al. Smartphone based vs paper based asthma action plans for adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118:298-303.
 19. Stukus DR, Farooqui N, Strothman K, et al. Real world evaluation of a mobile health application in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:395-400.
 20. Barrett MA, Humblet O, Marcus JE, et al. Effect of a mobile health, sensor driven asthma management platform on asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:415-421.
 21. Honkoop PJ, Simpson A, Bonini M, et al. MyAirCoach: the use of home monitoring and mHealth systems to predict deterioration in asthma control and the occurrence of asthma exacerbations: study protocol of an observational study. *BMJ Open.* 2017;24:7.
 22. Gerbens L, Prinsen C, Chalmers JR, et al. Evaluation of the measurement properties of symptom measurement instruments for atopic eczema: a systematic review. *Allergy* 2017;72:146-163.
 23. Stalder J F, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient Oriented SCORAD (PO SCORAD): a new self assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 2011;66:1114-121.
 24. Khoo AB, Ali FR. Written action plans for atopic dermatitis in the era of mobile technology. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:561
 25. dos Santos RV, Titus RG, Lima HC. Objective evaluation of skin prick test reactions using digital photography. *Skin Res Technol.* 2007;13:148-153.
 26. Cuervo Pardo L, Barcena Blanch MA, Gonzalez Estrada A, et al. Apps for food allergy: a critical assessment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):980-981.e1.
 27. Cardona V, Luengo O, Labrador Horrillo M, et al. First clinical trial with a medical device for anaphylaxis management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;2:141. Supplement, page AB149.
 28. (<https://youtu.be/drRir>) VuTtY; https://youtu.be/Wvk1KibTs_4 <https://youtu.be/WkxHPvIZFYA>.
 29. Doña I, Caubet JC, Brockow K, et al. An EA-ACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:16
 30. Zhou AH, Patel VR, Baredes S, et al. Mobile applications for allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127:836-40.
 31. BeÅAdard A, BasaganÅEa X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144:135-143.e6.
 32. Voukantsis D, Berger U, Tzima F, et al. Personalized symptoms forecasting for pollen-induced allergic rhinitis sufferers. *Int J Biometeorol.* 2015;59:889-97.
 33. Bianchi A, Tsilochristou O, Gabrielli F, et al. The smartphone: a novel diagnostic tool in pollen allergy? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26:204-7.
 34. Costa C, Menesatti P, Brighetti MA, et al. Pilot study on the short-term prediction of symptoms in children with hay fever monitored with eHealth technology. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014;46:216-25.
 35. Menditto E, Costa E, Midão L, et al. Adherence to treatment in allergic rhinitis using mobile technology. The MASK Study. *Clin Exp Allergy.* 2019;49:442-60.
 36. Pizzulli A, Perna S, Florack J, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2014;44: 1246-54.
 37. Di Fraia M, Tripodi S, Arasi S, et al. Adherence to prescribed E-diary recording by patients with seasonal allergic rhinitis in the @IT-2020 project: observational study. *J Med Internet Res.* 2019;22(3):e16642 [Epub ahead of print].
 38. Braido F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International Cross-sectional and Longitudinal Assessment on Asthma Control (Liaison) study. *Respir Res.* 2016;17:51.
 39. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, et al. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:668-9.
 40. Tripodi S, Giannone A, Sfika I, et al. Digital technologies for an improved management of respiratory allergic diseases: 10 years of clinical studies using an online platform for patients and physicians. *Ital J Pediatr.* 2020 Jul 25;46(1):105.
 41. Hoffmann TM, Acar ahin A, Aggelidis X, et al. "Whole" vs. "Fragmented" approach to EA-ACI Pollen Season Definitions: A Multicenter Study in Six Southern European Cities. *Allergy.* 2020;75(7):1659-71. <https://doi.org/10.1111/all.14153>.



Innate Lymphoid cells di tipo 2 (ILC2) come potenziale target terapeutico nell'immunoterapia allergene-specifica

Lorenzo Cosmi

Professore Associato di Medicina Interna,
Dipartimento
di Medicina Sperimentale e Clinica,
Università degli Studi di Firenze

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 3: 112-119

IL SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario è formato da un insieme di cellule e molecole specializzate, sviluppatasi durante l'evoluzione,

la cui funzione fisiologica è la difesa dell'organismo dagli agenti infettivi; tuttavia, possono indurre una risposta immunitaria anche sostanze estranee di natura non infettiva (i.e. allergeni, apte-

ni). I meccanismi protettivi del sistema immunitario possono, in taluni casi, essere essi stessi causa di danno tissutale e di malattia. La funzione protettiva del sistema immunitario vede coinvolte due componenti tra loro strettamente cooperanti: l'immunità innata (o naturale o nativa) e l'immunità adattativa (o acquisita o specifica). L'immunità innata è posseduta anche da piante, insetti oltre ai mammiferi (e.g. le defensine, peptidi tossici per batteri e funghi, comuni a piante e a mammiferi, o, ancora, i recettori di tipo Toll-like, che si trovano in tutte le forme di vita, dagli insetti ai mammiferi), mentre l'immunità adattativa è propria dei vertebrati.

L'immunità innata costituisce la prima linea di difesa contro i patogeni, riconosce le cellule self dell'organismo quando sono danneggiate o morte, le elimina e inizia il processo di riparazione del tessuto, e infine stimola e rende

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Asma bronchiale • Citochine • ILC (innate lymphoid cells) • Th (T helper)
- AIT (allergen specific immunotherapy)

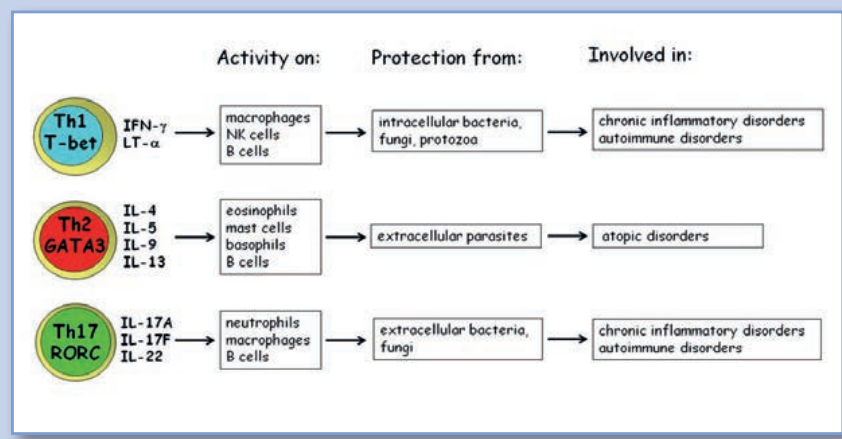
Le Innate Lymphoid Cells (ILC) sono una famiglia di cellule appartenenti al sistema dell'immunità innata, a prevalente localizzazione nella sottomucosa delle vie aeree e del tratto gastroenterico. Le ILC si classificano in tre sottopopolazioni, ILC1, ILC2 e ILC3, in base alla loro capacità di produrre citochine di tipo Th1, Th2 o Th17 rispettivamente. Le ILC2, in virtù della loro capacità di produrre citochine di tipo 2 sono coinvolte nella patogenesi delle malattie allergiche e dell'asma bronchiale.

L'immunoterapia allergene specifica (AIT, allergen specific immunotherapy) rappresenta ad oggi l'unico trattamento in grado di interferire con la storia naturale delle malattie allergiche. I meccanismi biologici attraverso i quali l'AIT induce una modulazione della risposta all'allergene non sono completamente noti, ma coinvolgono diversi elementi della risposta immunitaria, e probabilmente anche le cellule ILC2.



maggiormente efficace la risposta adattativa. I componenti dell'immunità innata sono: le barriere fisiche e chimiche quali gli epitelii di rivestimento, le proteine sieriche come il complemento e altri mediatori della flogosi, e un gruppo eterogeneo di cellule comprendente i fagociti (i.e. i granulociti neutrofili e i macrofagi), i mastociti, i granulociti basofili e eosinofili, le cellule dendritiche, le innate lymphoid cells (ILCs). L'immunità specifica è presente in tutti i vertebrati e raggiunge il massimo sviluppo nei mammiferi. È definita "adattativa" perché si sviluppa e si adatta a seguito dell'infezione, "specificità" perché è in grado di distinguere antigeni strettamente correlati e "acquisita" perché in grado di rispondere con maggior efficacia al secondo incontro con lo stesso patogeno. Le principali caratteristiche dell'immunità adattativa sono: la specificità, ovvero la capacità di generare risposte diverse nei confronti di epitopi diversi; la diversificazione, ovvero la capacità di riconoscere un enorme numero di antigeni; la tolleranza verso il self, che consiste nella mancata risposta agli antigeni propri dell'individuo; la specializzazione, che consiste nella generazione di risposte ottimali per contrastare i diversi patogeni; l'auto-limitazione, che si traduce nell'attenuazione della risposta nel tempo per evitare danni all'organismo; la memoria, ovvero la capacità di aumentare l'efficacia della risposta ad incontri successivi con lo stesso antigene. Le risposte immunitarie adattative sono essenzialmente di due tipi: l'immunità umorale mediata dai linfociti B e dalle molecole da loro secrete, cioè gli

Figura 1 Principali sottopopolazioni T helper e ruolo fisiopatologico



tratta da: Cosmi L Allergy 2011

anticorpi (Ab), e l'immunità cellulare, mediata dai linfociti T, che riconoscono l'antigene tramite il TCR (T cell Receptor), previa processazione del peptide antigenico da parte di cellule specializzate dette APC (Antigen Presenting Cells). I linfociti T maturi, sulla base di specifici marcatori, sono distinguibili in due sottopopolazioni: i linfociti T CD4+, detti anche "helper" per la capacità di indurre i linfociti B a produrre anticorpi, e i linfociti T CD8+, detti anche citotossici per il loro potenziale citolitico.

I tre tipi di immunità effettrice

Basandosi sul tipo di patogeno contro cui il nostro sistema immunitario risponde, si possono distinguere fondamentalmente 3 tipi di immunità effettrice: l'immunità di tipo 1, coinvolta nelle risposte contro patogeni

intracellulari, l'immunità di tipo 2, coinvolta nelle risposte contro elminti e veleni, e l'immunità di tipo 3, in grado di rispondere a patogeni extracellulari e funghi. I linfociti T helper CD4+ sono distinti in diverse sottopopolazioni funzionali, non soltanto in base al profilo di produzione di citochine, ma anche e soprattutto per essere i protagonisti principali dei tre tipi di immunità effettrice suddetti. I linfociti Th1, implicati nella difesa da virus e batteri intracellulari, producono la citochina IFN- γ , che attivando le funzioni macrofagiche, promuove la risposta fagocito-dipendente. I linfociti Th2 sono invece caratterizzati dalla produzione di citochine (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) che agiscono su linfociti B, granulociti eosinofili e mastociti, nella risposta contro i parassiti. Infine, i linfociti Th17 sono implicati nella ri-



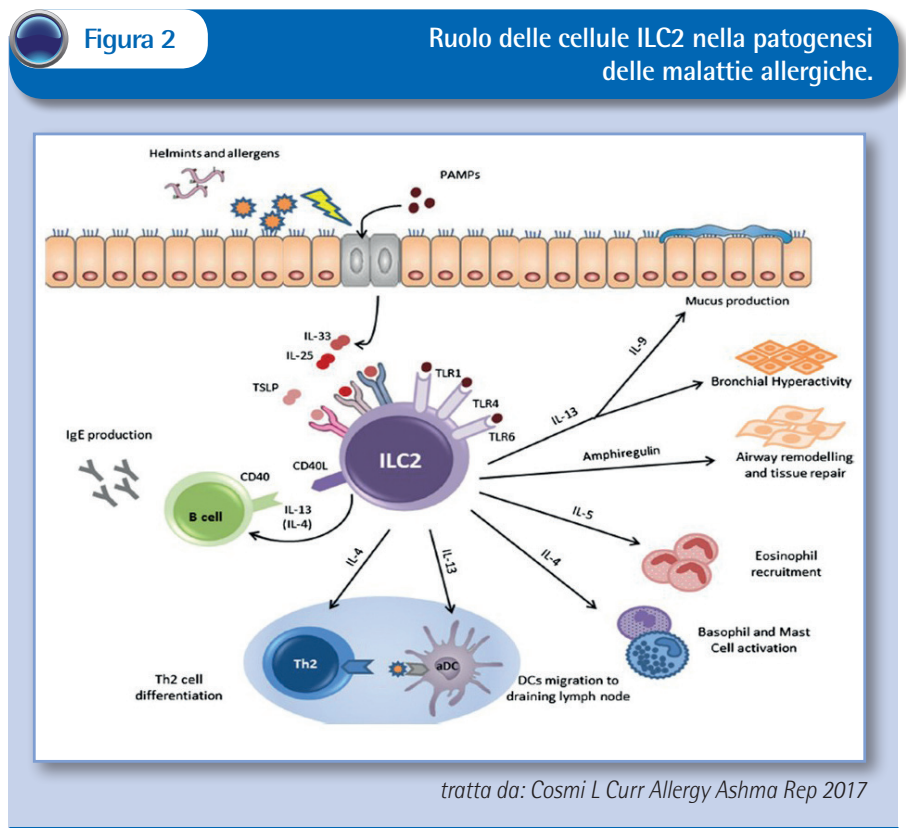
sposta verso micofiti e batteri extracellulari, grazie alla produzione della citochina pro-infiammatoria IL-17, che promuove l'attivazione dei granulociti neutrofili. Ciascuna di queste sottopopolazioni linfocitarie può anche essere coinvolta nella patogenesi di diverse malattie. Ciò si verifica quando vengono meno i meccanismi di regolazione della risposta immunitaria, o quando la risposta immunitaria sia diretta verso antigeni che non la meriterebbero. Le risposte Th2 nei confronti degli allergeni costituiscono il *primum movens* biologico delle malattie allergiche (1-3) (Figura 1).

Le Innate lymphoid cells (ILC): dalla funzione protettiva al ruolo nelle malattie allergiche

Le Innate Lymphoid Cells (ILC) sono una popolazione eterogenea di cellule dell'immunità con almeno due caratteristiche distintive: appartengono alla linea linfoide (differenziano dal precursore linfoide comune) e mancano di recettori antigenici specifici (fanno parte dell'immunità innata). Basandosi proprio sulla somiglianza delle citochine effettrici prodotte con quelle dei linfociti T "helper" si distinguono 3 gruppi di ILC: ILC1, che producono citochine simili alla controparte Th1, ILC2, che producono citochine simili a quelle dei Th2 e ILC3, che producono citochine simili a quelle dei Th17 (4). Le ILC2 sono presenti nella mucosa delle vie respiratorie e del tratto gastro-intestinale al di sotto della barriera epiteliale, nella cute, nel tessuto adiposo, mentre sono più rare nel sangue periferico. Sono

caratterizzate dall'espressione di alti livelli del fattore di trascrizione GATA-3 e da recettori di membrana che consentono loro la risposta a stimoli di attivazione e proliferazione. Tra questi i recettori delle citochine proliferative IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, ma anche recettori di citochine di origine epiteliale come IL-33R, IL-25R, TSLPR. Le ILC2 esprimono inoltre il recettore della prostaglandina D2, CRTH2, il recettore dei cys-leucotrieni, e la molecola CD161 (4, 5). Nel corso degli ultimi anni si è chiarito il ruolo patogenetico delle ILC2 nell'infiammazione allergica. Questo

subset cellulare è in grado di attivarsi in risposta alle allarmine epiteliali (IL-33, IL-25, TSLP) e di produrre le citochine della risposta di tipo 2, esattamente come i linfociti Th2. La differenza rispetto ai linfociti Th2, consiste nel fatto che questi ultimi sono attivati dal riconoscimento dell'allergene, mentre le ILC2, essendo sprovviste di recettori clonali, si attivano in risposta ad alcuni fattori, tra i quali spiccano le suddette allarmine. La localizzazione sottomucosa delle ILC2, in stretta vicinanza con gli epitelii, rende queste cellule il subset dell'infiammazione di tipo 2 più precocemente attivato in risposta a stimoli





provenienti dall'esterno (Figura 2). La prima descrizione di un possibile ruolo delle ILC2 nella patogenesi delle malattie allergiche, in particolare dell'asma bronchiale, risale addirittura a prima che queste cellule fossero definitivamente caratterizzate (6). Infatti Allakhverdi e collaboratori nel 2009 descrissero un precursore linfoide non B/non T che rispondeva alla stimolazione con IL-25 e IL-33 producendo IL-5 e IL-13. Queste cellule risultavano quantitativamente più rappresentate nell'escreato di pazienti affetti da asma allergico rispetto a donatori sani e il loro numero saliva ulteriormente dopo inalazione dell'allergene responsabile della sensibilizzazione. Successivamente è stato dimostrato come le ILC2 siano maggiormente rappresentate nel sangue e nell'escreato di pazienti affetti da asma severa eosinofila, nella mucosa nasale in pazienti con oculorinite allergica e nel derma di pazienti affetti da dermatite atopica (7-9). Complessivamente i dati in letteratura supportano un possibile ruolo patogenetico delle ILC2 sia nell'innescare che nel mantenimento della flogosi allergica, e quindi candidano questo subset cellulare a possibile target terapeutico di queste malattie (10-11).

IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA NELL'ERA DELLA PRECISION MEDICINE

Le malattie allergiche, e l'asma grave in modo particolare, hanno beneficiato nell'ultimo decennio e oltre, di una serie di nuovi farmaci, che hanno consentito

un miglior controllo della malattia. Si tratta dei cosiddetti farmaci biologici, ovvero di anticorpi monoclonali umanizzati che sono in grado di interferire con molecole chiave del processo infiammatorio di tipo 2, quali le IgE, la IL-5, la IL-4 e la IL-13. Ovviamente l'utilizzo corretto di questi nuovi farmaci non può prescindere dalla conoscenza del fenotipo clinico e dell'endotipo infiammatorio che caratterizza ogni singolo paziente. In quest'ottica si è affermato nel corso degli ultimi anni il concetto di medicina di precisione e di medicina personalizzata, per sottolineare come sia indispensabile la caratterizzazione del paziente per la scelta del farmaco biologico più adatto alla gestione della malattia. Molto spesso quando si parla di farmaci biologici nelle malattie allergiche, ci si riferisce ai soli anticorpi monoclonali per il trattamento dell'asma severo non controllato, dell'orticaria cronica idiopatica, e della dermatite atopica (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab), trascurando l'immunoterapia allergene specifica (AIT), che costituisce un esempio paradigmatico del concetto di medicina di precisione e di medicina personalizzata. L'immunoterapia allergene-specifica (AIT, allergen specific immunotherapy) è, ad oggi, l'unico trattamento "disease-modifying" disponibile per le malattie allergiche. Nel corso degli anni è stata dimostrata la sua efficacia nell'ipersensibilità a veleno d'imenotteri e nelle allergie respiratorie, e sono attualmente in fase avanzata di studio protocolli per una sua estensione anche all'allergia alimentare. L'AIT costituisce il primo

esempio di terapia biologica nel campo delle malattie allergiche, e uno dei primi nella medicina tutta, essendo utilizzata ormai da 110 anni (12). Inoltre l'AIT racchiude al suo interno i principi basilari della medicina di precisione e di quella personalizzata, in quanto da un lato ha l'obiettivo di modulare la risposta specifica nei confronti dell'allergene (precisione), e dall'altro prevede la scelta di allergene e di tipo di immunoterapia in base alle caratteristiche del singolo paziente (personalizzazione). Infine, e oltre a tutto questo, l'AIT rappresenta ad oggi l'unica terapia, in grado di interferire con la storia naturale della malattia. Ciò nonostante, l'AIT è spesso guardata con sospetto, per svariate ragioni, che spaziano dagli effetti collaterali gravi che ha fatto registrare agli albori della sua pratica, e che sono attualmente trascurabili, fino alle conoscenze parziali sui meccanismi attraverso i quali esercita i suoi effetti. Lo scetticismo che ha accompagnato l'AIT nel corso della sua lunga storia ha anche determinato una sottovalutazione dell'efficacia clinica, spesso negletta e ingiustamente trascurata. Ad oggi sappiamo che, quando il paziente sia selezionato correttamente, l'AIT risulta efficace nella maggior parte dei casi, con effetti collaterali rari e generalmente non gravi, e soprattutto con una modulazione della risposta all'allergene che dura nel tempo, a differenza di quanto si ottiene con tutti gli altri tipi di farmaci utilizzati nelle malattie allergiche respiratorie, biologici e non.

AIT: meccanismi d'azione

Attualmente la AIT è approvata per uso



clinico nel trattamento dell'oculorinite e asma allergico lieve-moderata da sensibilizzazione verso allergeni inalanti, e nell'allergia a veleno di imenotteri. Come già sottolineato, tra le ragioni che hanno ostacolato una maggiore diffusione dell'AIT come trattamento delle malattie allergiche, vi sono le conoscenze limitate inerenti il meccanismo d'azione. Infatti, nonostante sia utilizzata da oltre 100 anni con ottimi risultati, i meccanismi biologici attraverso i quali l'AIT esercita i suoi effetti clinici, non sono ancora del tutto chiaramente noti (12). Tuttavia è possibile individuare alcune modificazioni biologiche indotte dalla AIT che si associano ad un beneficio clinico. Tra queste, sono comprese sia effetti a carico dell'immunità innata che dell'immunità specifica. Probabilmente l'effetto più precoce della AIT consiste nella regolazione degli isotipi anticorpali. Dati provenienti da diversi studi dimostrano che avviene un incremento dei livelli di IgG4 allergene-specifiche accompagnati da miglioramenti clinici già nelle prime settimane dall'inizio del trattamento (13). Le IgG4 specifiche hanno la capacità di competere con le IgE per il binding all'allergene e quindi determinano una riduzione del livello di attivazione di mastociti e granulociti basofili. Un altro effetto biologico importante della AIT è quello, in parte connesso al precedente, di indurre una diminuzione della capacità degranulante di mastociti e basofili, che si mantiene anche una volta sospesa la AIT (14). Per quanto attiene l'immunità specifica, i due effetti principali dell'AIT consistono

no nella capacità di indurre tolleranza e modulazione della risposta verso l'allergene. Il primo di questi effetti è conseguenza della progressiva esposizione all'allergene, capace di indurre una tolleranza verso lo stesso, che si realizza attraverso l'espansione di linfociti T regolatori. Una molteplicità di fattori contribuiscono al raggiungimento dello stato di tolleranza, e tra questi risulta particolarmente importante l'effetto della citochina regolatoria IL-10, secreta dai linfociti T regolatori attivati, i cui livelli aumentano durante l'esposizione naturale all'allergene. Il secondo importante effetto consiste invece nella capacità di modulare la risposta di tipo 2 nei confronti dell'allergene. E' infatti noto che l'acquisizione di un fenotipo di tipo 1 si associa ad una diminuzione del potenziale flogistico e un calo della produzione delle IgE. Questi due meccanismi, lungi dall'escludersi a vicenda, possono coesistere, ed il prevalere dell'uno o dell'altro nel singolo paziente dipendono probabilmente da fattori genetici individuali e dal tipo di immunoterapia utilizzata (15-16). A questo proposito dobbiamo sottolineare come spesso ci si approcci in maniera globale alla AIT, senza considerare che i diversi estratti allergenici e i diversi allergeni possono comportarsi in maniera tra loro diversa. Tutto ciò è ben noto per quanto concerne la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, ma lo stesso tipo di ragionamento è valido anche per quello che riguarda i meccanismi d'azione. Analogamente ai linfociti T, anche le cellule B rappresentano un target dell'AIT. I Linfociti B regolato-

ri (B reg), sono in grado di controllare l'eccessiva risposta infiammatoria producendo IL-10 che inibisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie e facilita il differenziamento nella componente regolatrice dei linfociti T (18). Linfociti B specifici per la fosfolipasi A2 (PLA2), allergene maggiore nel veleno d'api, sono stati isolati da apicoltori che presentavano tolleranza per questi antigeni. I linfociti B regolatori produttori IL-10, esprimono i marker CD25, CD71 e bassi livelli di CD73, e svolgono un ruolo soppressivo nella differenziazione dei linfociti CD4+ verso il fenotipo Th2. Oltre agli effetti sui linfociti dell'immunità specifica, nel corso degli ultimi anni è emerso che anche le ILC2 potrebbero essere modulate in corso di AIT.

ILC2 COME TARGET TERAPEUTICO NELL'IMMUNOTERAPIA ALLERGENE SPECIFICA

La classificazione delle ILC come precedentemente illustrato in precedenza è basata essenzialmente sull'espressione di precisi fattori di trascrizione e sulla produzione di ben definiti set di citochine, oltre che sulla capacità di partecipare ai diversi tipi di risposta immunitaria. In particolare, le ILC2 sono in grado di contribuire alle risposte di tipo 2 nei confronti di infestazioni parassitarie, e al tempo stesso svolgono un ruolo di primo piano nell'innescare e nel mantenimento dell'infiammazione in corso di malattie allergiche. Recentemente è stato dimostrato che le ILC sono mo-



dulabili da fattori micro-ambientali, e che possiedono una plasticità funzionale molto simile a quella descritta in precedenza per i linfociti T helper (19). In particolare, le ILC3, possono modularsi verso ILC1 e viceversa (20), e quando stimulate attraverso il TLR2, possono acquisire la capacità di produrre IL-5 e IL-13, virando verso un fenotipo ILC2 (21). Le ILC2 stesse non sfuggono a questo concetto di plasticità, potendo essere modulate sia verso ILC1 che verso ILC3. In particolare, la citochina IL-12 è in grado di indurre l'espressione di T-bet e di IFN- γ nelle ILC-2, mentre il mix di IL-1 β e di IL-23 induce un viraggio verso il fenotipo ILC3 (22). Inoltre, è importante sottolineare che da un punto di vista funzionale, le ILC2 modulate, sia verso ILC1 che verso ILC3, diminuiscono la loro capacità di indurre in vitro la produzione di IgE in linfociti B autologhi (22). Naturalmente la modulazione funzionale rappresenta uno dei possibili modi di interferire con la risposta immunitaria, ma non è l'unico. Un'altra possibilità è infatti rappresentata dalla soppressione esercitata da popolazioni di cellule ad attività regolatoria. Come già ampiamente dimostrato per i linfociti T, anche le ILC2, possono essere regolate nelle loro funzioni effettrici dai linfociti CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ Treg, attraverso la riduzione dell'espressione di citochine e di marker di attivazione come il CD154 (22).

Provando a traslare queste evidenze sperimentali alla real life, una recente pubblicazione ha preso in esame i possibili effetti sulle popolazioni di ILC, in pazienti sottoposti a AIT a somministra-

zione sottocutanea per acari (23). Il dato interessante che emerge da questo studio consiste nel fatto che l'AIT è in grado di influenzare il rapporto ILC1/ILC2 nel sangue periferico a favore delle prime. L'aspetto ancora più significativo è l'esistenza di una correlazione tra efficacia dell'AIT e incremento della ratio ILC1/ILC2. L'espansione numerica delle ILC2 nei pazienti allergici all'acaro è probabilmente la conseguenza dell'attività proteasica del *D. pteronyssinus*, in grado di stimolare la produzione epiteliale di IL-33, ovvero di un'allarmina cruciale per l'attivazione delle ILC2. Inoltre alti livelli di ILC2 circolanti sono stati descritti anche dopo challenge allergenico in soggetti allergici a derivati epidermici di gatto (24), e durante la stagione pollinica in pazienti allergici alle graminacee

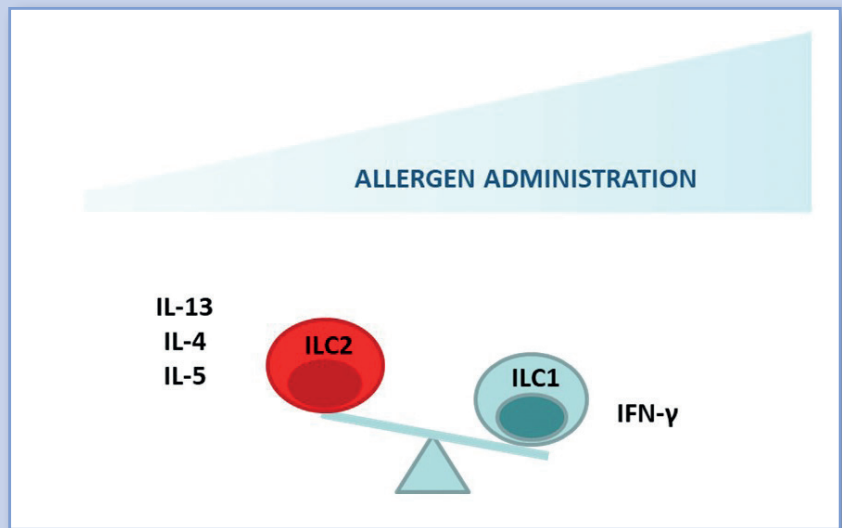
(25). Tutto ciò indica come l'esposizione all'allergene in soggetti sensibilizzati risulti uno stimolo all'espansione numerica delle ILC2. Risulta, infine, particolarmente intrigante che un'ulteriore effetto dell'AIT sia quello di indurre una popolazione di ILC secernenti IL-10 ed esprimenti CTLA-4, la cui presenza correla con il miglioramento clinico nei pazienti trattati (26).

Questi aspetti di modulazione funzionale delle ILC2 verso ILC1 o verso cellule produttrici IL-10 è assolutamente sovrapponibile a quanto descritto per le i linfociti CD4 in corso di AIT, e costituisce un ulteriore elemento di similitudine tra questi due subset cellulari. Il fatto che l'AIT sia in grado di influenzare il profilo funzionale delle ILC, suggerisce che la loro modulazione funzionale possa esse-



Figura 3

Effetti modulatori dell'immunoterapia allergene specifica sulla cellule ILC2





re considerata un biomarker di efficacia dell'AIT, e aggiunge un nuovo tassello agli affascinanti e complessi meccanismi modulatori di questo trattamento nelle malattie allergiche (Figura 3).

CONCLUSIONI

Le malattie allergiche sono sostenute da un complesso network cellulare e citochinico nel quale i linfociti Th2 rivestono sicuramente il ruolo di pro-

tagonista. Tuttavia le ILC2 emergono come un subset cellulare, fino a pochi anni or sono del tutto ignoto, capace di mediare le interazioni tra gli epitelii, ovvero le barriere fisiche all'ingresso di patogeni nell'organismo, e le cellule del sistema immunitario, che rappresentano un meccanismo più evoluto di difesa dai microbi. L'AIT è in grado di interferire con la storia naturale delle allergopatie respiratorie, attraverso meccanismi complessi e non del tutto noti. E' anche

possibile speculare che diverse formulazioni, diversi allergeni e diverse vie di somministrazione possano determinare effetti biologici diversi nel paziente sottoposto ad AIT. Quello che appare certo è che l'AIT è in grado di modificare la risposta di tipo 2 agendo non soltanto sulle cellule dell'immunità specifica, ma anche sulle cellule dell'immunità innata, tra le quali le ILC2, attraverso meccanismi che vanno dalla modulazione alla soppressione funzionale.



Bibliografia

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:145-73.
2. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399-408.
3. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 66 (8): 989-98.
4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135 (3):626-35.
5. Doherty TA, Khorram N, Lund S et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:205-13.
6. Allakhverdi Z, Comeau MR, Smith DE et al. CD34+ hemopoietic progenitor cells are potent effectors of allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123(2):472-478.
7. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1):75-86.
8. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, et al. Mucosal Type 2 Innate Lymphoid Cells Are a Key Component of the Allergic Response to Aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 15;195(12):1586-1596.
9. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med*. 2013 Dec 16;210(13):2939-50.
10. Maggi E, Montaini G, Mazzoni A et al. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production *J Allergy Clin Immunol*. 2016; in press
11. Cosmi L, Liotta F, Maggi L, et al. Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Sep 11;17(10):66.
12. Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-1573
13. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4:313-318.
14. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):913-21
15. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):261-7216.
16. Schulten V, Tripple V, Aasbjerg K et al. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous vs. sublingual allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2016 Mar; 46(3):439-48.
17. Mauri C, Bosma A: Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol* 2012, 30:221-241..
18. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M,



Bibliografia

- et al. - High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy* 2017; 72:407-415.
19. Lim A.I., Verrier T., Vosshenrich C.A., et al. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol., Curr Opin Immunol.* 2017; 44:61-68.
20. J.H. Bernink, L. Krabbendam, K. Germar, E. et al. Interleukin-12 and -23 control plasticity of CD127+ group 1 and group 3 innate lymphoid cells in the intestinal lamina propria. *Immunity* 2015, 43:146-160.
21. N.K. Crellin, S. Trifari, C.D. Kaplan, N, et al. Regulation of cytokine secretion in human CD127+ LTi-like innate lymphoid cells by Toll-like receptor 2. *Immunity* 2010, 33: 752-764.
22. Maggi L, Capone M, Mazzoni A et al. Plasticity and regulatory mechanisms of human ILC2 functions. *Immunol Lett.* 2020: 227:109-116.
23. Mitthamsiri W, Pradubongsa P, Sangasapaviliya A et al. Decreased CRTH2 Expression and Response to Allergen Restimulation on Innate Lymphoid Cells in Patients With Allergen-Specific Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018: 10(6):662-674.
24. Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1203-1205
25. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5):1193-5.
26. Boonpiyathad T, Tantilipikorn P, Ruxrungtham K et al. IL-10-producing innate lymphoid cells increased in patients with house dust mite allergic rhinitis following immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020:S0091-6749(20)31554-2.

Lofarma è anche
SOCIAL!





COVID-19 allergie ed asma: "non tutto viene per nuocere"

Maria Angela Tosca,
Marco Crocco
U.O.S.D. Centro di Allergologia,
Istituto G. Gaslini, Genova

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 3: 120-128

BACKGROUND

L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 continua a preoccupare notevolmente tutti noi. Nei mesi di marzo e aprile 2020, infatti, contemporaneamente alla diffusione dell'epidemia Covid-19 si è osservato un importante incremento dei decessi globali della popolazione italiana rispetto al livello atteso sulla base della media del periodo 2015-2019. Durante la prima fase dell'epidemia in Italia si sono contati oltre 211 mila decessi (da marzo a maggio del 2020), 50 mila in più rispetto alla media dello stesso periodo del 2015-2019, di cui oltre 45 mila relativi a residenti nel Nord del Paese (Figura1).

L'incremento nelle regioni del Nord ha fatto registrare quasi un raddoppio dei decessi nel mese di marzo (+94,5% rispetto alla media dello stesso mese del periodo 2015-2019) e un incremento del +75% ad aprile. Un miglioramento si è avuto dopo il lungo lockdown, in-

fatti nel periodo giugno-settembre, si è osservata una riduzione della mortalità totale che ha portato, in tutte le regioni/province autonome, il numero dei decessi registrati nel 2020 in linea con

i valori di riferimento del periodo 2015-2019 (1). Viceversa, a partire dalla metà di ottobre 2020 diventano via via più evidenti gli effetti della seconda ondata dell'epidemia Covid-19 sulla mortalità

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

• asma • COVID-19 • SARS-CoV-2 • allergie respiratorie • bambini

La pandemia da SARS-CoV-2 ha messo a dura prova tutti i sistemi sanitari del Mondo. In una situazione così critica, le malattie croniche rischiano di subire un peggioramento nella qualità dell'assistenza. Nei pazienti asmatici quest'anno si aggiunge, alle preoccupazioni legate alle riacutizzazioni virali e "stagionali", il timore legato ai possibili danni da malattia da COVID-19. Sebbene sia ormai chiaro che alcuni fattori quali l'età avanzata, l'obesità, le malattie cardiovascolari e le broncopneumopatie croniche espongono i soggetti affetti al rischio di forme gravi da COVID-19, non è altrettanto chiaro se l'asma rappresenti un fattore di rischio in tal senso. Infatti, benché si tratti di una malattia respiratoria cronica, le evidenze scientifiche attualmente disponibili non sembrano dimostrare che i soggetti asmatici siano più facilmente esposti, rispetto alla popolazione generale, a contrarre l'infezione da SARS-CoV-2, né a sviluppare forme gravi. È inoltre oggetto di ricerca internazionale nell'ambito delle allergopatie respiratorie, il ruolo della risposta immunitaria T2 mediata e dei farmaci per la terapia dell'asma, nell'interazione ospite-SARS-CoV-2.



totale, con un peggioramento diffuso che ha coinvolto questa volta in modo esteso anche le regioni del Sud.

La seconda ondata si caratterizza a ottobre per un incremento dei decessi totali del 13% sia al Nord che al Centro-Sud (Figura 2), mentre nel mese di novembre si distingue nuovamente una marcata differenza nella mortalità del Nord (+61,4%), rispetto al Centro (+39,3) e al Sud (+34,7%). In molte regioni del Nord l'incremento di mortalità totale del mese di novembre supera quello del picco di marzo-aprile.

Nonostante sia passato un anno dall'inizio della pandemia ed i notevoli progressi per quanto riguarda l'approccio terapeutico, in particolare la disponibilità di alcuni vaccini anti-Covid19, tuttora non si comprende il motivo per cui alcuni soggetti siano risparmiati dal contagio, mentre altri contraggono la malattia solo in maniera asintomatica o pauci-sintomatica ed altri invece sviluppano una forma moderata o grave fino ad un interessamento multi-organo, talvolta fatale.

Sono state individuate delle categorie a rischio di contrarre forme gravi di malattia da COVID-19, si tratta in particolare di pazienti cosiddetti fragili, che spesso presentano un'età avanzata o pluripatologie pre-esistenti, tra cui l'ipertensione, le cardiopatie, il diabete mellito, l'obesità o altre patologie croniche nonché un sistema immunitario poco efficiente.

L'età è sicuramente il fattore prevalente, al 16 dicembre 2020 infatti solo 737 su 63.573 (1,2%) dei pazienti deceduti SARS-CoV2 positivi avevano un'età in-

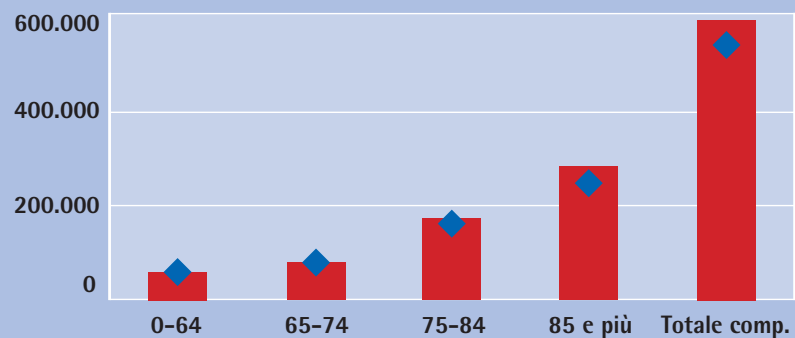


Figura 1

Dati ISTAT - Confronto andamento dei decessi suddivisi per fasce di età nei primi 10 mesi dell'anno 2020 con analogo periodo degli anni 2015-2019

Totale decessi al 31 ottobre 2020	588.331,0
Totale decessi al 31 ottobre Media 2015-2019	536.024,6
Differenza decessi (2020, Media 2015-2019)	52.306
Variazione 2020 vs Media 2015-2019	9,8%

Decessi per classi di età



feriore ai 50 anni. In particolare, 190 di questi avevano meno di 40 anni.

Da un'analisi delle cartelle cliniche effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità su complessivamente 5962 pazienti deceduti, 184 pazienti (3,1% del campione) non presentavano patologie associate, 739 (12,4%) presentavano 1 patologia, 1095 (18,4%) presentavano 2 patologie e 3944 (66,2%) presentavano 3 o più patologie. Nelle donne il numero medio di co-patologie osservate è stato di 3,8. Negli uomini il numero medio di patologie osservate invece è stato di 3,5 (2).

Inizialmente era stato ipotizzato che anche i soggetti asmatici rientrassero nelle categorie a rischio di sviluppare

la COVID-19 in maniera grave, ma alcuni studi hanno dimostrato proprio il contrario.

MECCANISMI EZIOPATOGENETICI INFEZIONE SARS-COV-2 ED ASMA

L'asma è una malattia cronica caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, aumento della secrezione di muco e iperreattività bronchiale, che causano un'ostruzione reversibile del flusso aereo. L'infiammazione cronica e il rimodellamento delle vie aeree aumentano la suscettibilità a molti fattori ambientali, tra cui le infezioni virali e gli allergeni. Questi stessi fattori possono agire come



scatenanti le esacerbazioni asmatiche, oltre al sottoutilizzo di farmaci per il controllo di malattia o l'esposizione a irritanti o inquinanti. Nella maggior parte dei casi, i diversi agenti contribuiscono in modo multifattoriale. Le infezioni virali possono contribuire fino al 90% delle riacutizzazioni, specialmente durante l'autunno e la primavera, quando svolgono un ruolo importante nei "picchi stagionali", che coincidono con il ritorno dei bambini a scuola (3).

Anche se i virus respiratori sono nel bambino uno dei trigger più comuni scatenanti le esacerbazioni, non tutti i virus agiscono nello stesso modo. Tra questi infatti i coronavirus non sembrano giocare un ruolo decisivo, rispetto ad altri, come ad esempio i rinovirus. Le ragioni esatte di ciò rimangono in gran parte sconosciute.

L'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule è facilitato dall'interazione tra la proteina S virale con la porzione extracellulare della proteina ACE2 transmembrana.

Kimura e colleghi (4) hanno dimostrato che l'interleuchina 13 (IL-13), citochina fondamentale nella patogenesi nell'asma di tipo 2, riduce il livello di ACE2. Inoltre, Jackson e colleghi hanno dimostrato una correlazione negativa tra l'espressione di ACE2, la sensibilizzazione ad allergeni e l'asma stessa (5). Curiosamente, Peters e colleghi hanno scoperto che i soggetti asmatici trattati con corticosteroidi inalatori mostrano una ridotta espressione di ACE2 nelle vie aeree, rispetto ai soggetti non trattati, una scoperta che supporta la necessità di non interrompere i trattamenti cortisonici inalatori nella terapia di fondo dell'asma (6).

Jackson et al. hanno inoltre dimostrato una ridotta espressione di ACE2 in campioni di cellule epiteliali nasali e bronchiali di bambini ed adulti con asma allergico lieve, non trattati con steroidi. Hanno inoltre dimostrato una correlazione negativa dell'espressione di ACE2 con l'infiammazione delle vie aeree di tipo 2, l'ossido nitrico esalato e l'espressione di IL-13 nell'epiteliale nasale (5).

COVID-19 ED ASMA IN ETÀ PEDIATRICA

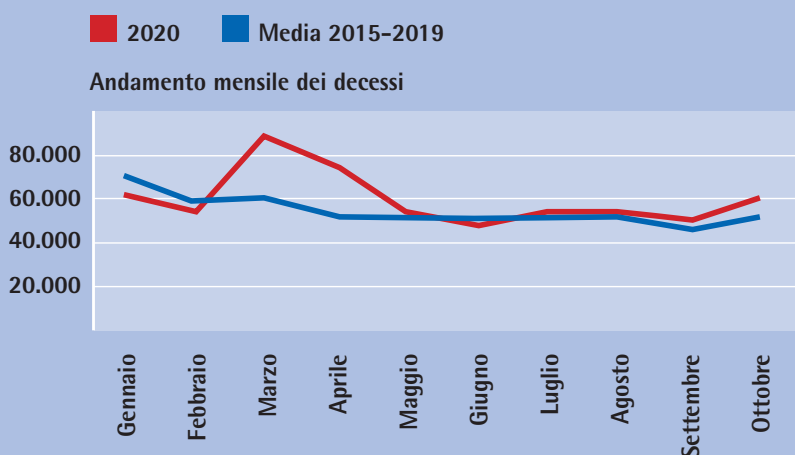
Il primo caso pediatrico di infezione di SARS-CoV-2 in letteratura è stato segnalato nel gennaio 2020 in un bambino di 10 anni di Shenzhen, in Cina, la cui famiglia aveva visitato da poco Wuhan. I primi dati dei cluster familiari suggerivano che l'infezione da SARS-CoV-2 fosse meno grave nei bambini rispetto agli adulti (7). In un recente e ampio studio condotto nel Regno Unito, che ha incluso 16.749 pazienti ricoverati per COVID-19, solo 239 (2%) avevano <18 anni di età, inclusi 139 che avevano meno di 5 anni di età (8). Contemporaneamente, studi realizzati in Italia e Cina dimostravano che anche il tasso di mortalità in bambini e adolescenti era molto basso.

La diversa espressione di ACE2 sull'epitelio delle vie aeree, una maggiore risposta immunitaria innata e un minor rischio di malattia grave associata alla cosiddetta "tempesta citochinica", possono essere parte determinante di tale meccanismo protettivo (Figura 3).

Da una revisione della letteratura, solo

Figura 2

Dati ISTAT - Confronto andamento dei decessi primi 10 mesi dell'anno 2020 con analogo periodo degli anni 2015-2019.





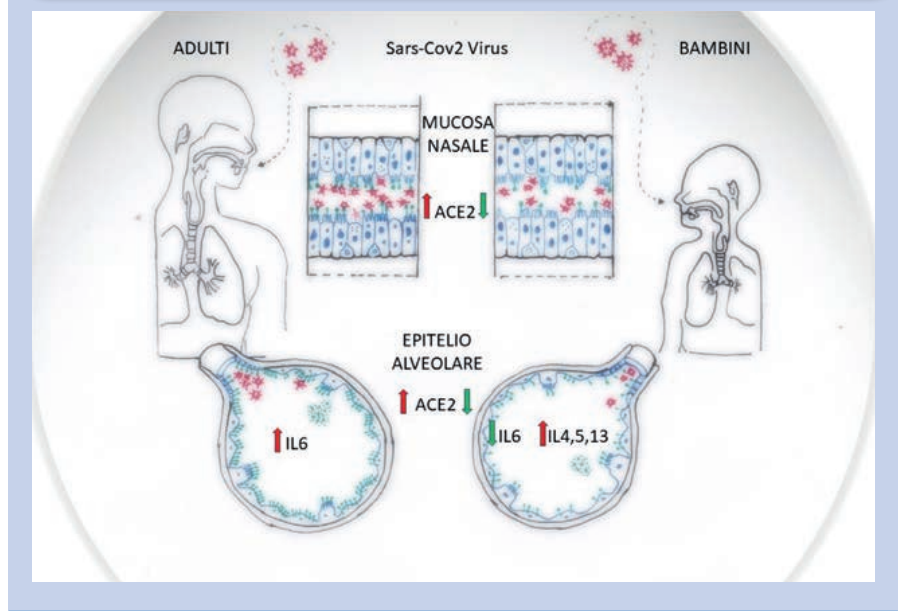
due studi descrivono l'asma e il respiro sibilante ricorrente come potenziali fattori di rischio per COVID-19 nei bambini (9). È importante sottolineare che nessuno dei più importanti studi epidemiologici, che hanno incluso bambini con COVID-19, riportano tra i risultati dati utili a valutare se l'asma o altre malattie polmonari croniche costituiscono un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 o di maggiore gravità della malattia stessa (10).

Le prime Linee guida cinesi affermavano che i bambini esposti al contagio di forme gravi da SARS-CoV-2 o con una condizione di patologia polmonare sottostante erano a maggior rischio di sviluppare forme severe. Un successivo statement della Sezione Pediatrica dell'EAACI indicava che i pazienti con asma grave o non controllata possono essere più a rischio di sviluppare COVID-19 in maniera grave, ma non vi sono prove evidenti che i pazienti con asma siano a maggior rischio di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 (11).

Uno dei primi studi della casistica cinese ha riportato una prevalenza di asma dello 0,9% nei pazienti ricoverati per COVID-19, significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale, in cui la prevalenza era del 6,4%. Studi successivi condotti negli Stati Uniti suggeriscono invece che l'asma è molto più comune nei bambini e negli adulti con COVID-19 rispetto a quanto precedentemente segnalato in Cina e in Europa (12,13). Un recente studio europeo, mediante l'utilizzo dell'analisi dei big data e dell'intelligenza artificiale, analizzando un'ampia casistica di 71182

Figura 3

Differenze nei meccanismi di suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2, legate all'espressione dei recettori ACE2 e alla produzione citochinica nell'epitelio delle vie aeree, negli adulti e nei bambini



pazienti con asma ha tuttavia documentato il riscontro di 1006 (1.41%) casi di COVID-19. Tuttavia, la minore prevalenza di asma tra i casi COVID-19 potrebbe anche derivare da bias metodologici dovuti a diagnosi di asma sovra o sottostimate. Ugualmente alto è anche il rischio di mancata diagnosi di malattia da COVID-19, in particolare in età pediatrica dove le forme lievi possano essere confuse con esacerbazioni asmatiche. Da un'ampia e recente revisione della letteratura effettuata da Castro Rodriguez, solo due lavori includevano informazioni sull'asma come potenziale fattore di rischio per l'infezione da COVID-19 nei bambini, ma non la gravità

o mortalità (9).

È importante notare che la nostra comprensione del ruolo dell'asma, anche negli adulti è ancora scarsa e gli studi riportano risultati contrastanti. Ricercatori britannici hanno analizzato i dati di un'ampia casistica di 17 milioni di adulti, inclusi 5.683 casi di decessi dovuti a COVID-19 e hanno riportato che sia l'asma, sia l'asma grave erano fattori di rischio per COVID-19 e sua letalità (14). Tuttavia, come con la maggior parte degli altri studi, questa ampia analisi non includeva la popolazione pediatrica.

In ambito pediatrico uno dei primi studi condotti in Italia prevedeva l'arruola-



mento di tutti i bambini ed adolescenti che accedevano per sospetto COVID-19 al Pronto Soccorso dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova e dell'Ospedale San Matteo di Pavia. Dei 52 bambini ed adolescenti in cui era stata diagnosticata l'infezione da SARS-CoV-2 e che peraltro presentavano sintomi lievi, solo 2 erano allergici (uno affetto da rinite allergica e l'altro da dermatite atopica) ed uno solo era asmatico. Quindi sebbene si tratti di un campione modesto di soggetti, la percentuale di casi di allergia ed asma è molto inferiore alla prevalenza media delle due patologie nella popolazione generale: circa il 30% per le allergie e il 10% per l'asma (15). Una possibile spiegazione, dell'ipotetico effetto protettivo giocato dall'allergia e dall'asma, potrebbe essere ricercata nel ruolo svolto dalle cellule eosinofile, che aumentano, anche notevolmente, nel soggetto allergico e caratterizzano il fenotipo T2 degli asmatici (16).

A sostegno di questi interessanti risultati, un altro studio italiano che ha valutato i dati clinici di circa 500 pazienti adulti ricoverati in ospedali del Nord Italia per COVID-19, ha dimostrato che i soggetti allergici sviluppavano una forma di malattia significativamente meno grave dei soggetti non-allergici, soprattutto tra i più giovani (17).

È stato inizialmente ipotizzato che i soggetti con asma ed allergia potessero presentare una ridotta espressione del gene ACE-2, che codifica per il principale recettore del virus SARS-CoV-2 espresso su pneumociti e cellule endoteliali. Questa ipotesi ha trovato successiva conferma in uno studio recente

condotto dai ricercatori dell'Università di Tucson, che hanno valutato gli effetti dei mediatori dell'infiammazione di tipo 2 sull'espressione di ACE-2 ex vivo nelle cellule epiteliali respiratorie ottenute mediante broncoscopia in soggetti atopici con e senza asma. I risultati dello studio dimostrano che l'IL-13 determina una riduzione dell'espressione di ACE-2 a livello respiratorio sia nei soggetti allergici con asma di tipo 2 che in quelli non asmatici (18). Gli stessi ricercatori hanno inoltre valutato numerosi dati sull'espressione genica delle cellule epiteliali della mucosa nasale e delle vie aeree: da quest'ultima analisi è emerso che l'espressione di ACE-2 è ridotta in bambini e adulti con asma tipo 2 e rinite allergica. Queste evidenze suggeriscono un ruolo dell'infiammazione di tipo 2 nella modulazione dell'espressione dei recettori di SARS-CoV-2 nelle vie aeree. Gli eosinofili infatti orchestrano la risposta immunitaria ai virus respiratori e sono in grado di ridurre la carica virale, rilasciando proteine citotossiche, aumentando la produzione di ossido nitrico e citochine di tipo 1, principalmente l'IL-12 e l'IFN (19). In particolare i soggetti affetti da coronavirus presentano valori bassissimi, se non nulli, degli eosinofili sierici e questo in genere correla con l'espressione di gravità della malattia, mentre la normalizzazione del numero assoluto di eosinofili è stata osservata durante la risoluzione dei sintomi clinici. Per tale motivo i soggetti allergici ed asmatici, presentando un livello elevato di eosinofili nel sangue, potrebbero essere protetti dall'infezione da SARS-CoV-2.

Per supportare ulteriormente questa ipotesi, uno studio molto recente ha dimostrato che la sensibilizzazione allergica è inversamente correlata all'espressione di ACE-2, così come l'esposizione naturale agli allergeni e l'incremento del livello di eosinofili sembrerebbe poter ridurre l'espressione di ACE-2 (18).

Esistono tuttavia ancora molte questioni aperte nell'interazione tra asma e infezione da SARS-CoV-2. Nonostante studi recenti sembrino escludere un ruolo delle terapie per l'asma nella gravità e mortalità da COVID-19, non ci sono dati sull'impatto del trattamento con corticosteroidi inalatori (ICS) sulla suscettibilità al SARS-CoV-2, nonché mancano dati robusti sulla gestione dei pazienti con asma durante e dopo il COVID-19. Il problema riguarda anche l'utilizzo delle terapie biologiche. Le Linee Guida Global Initiative for Asthma (GINA) raccomandano che i soggetti asmatici debbano continuare a usare i farmaci per il controllo dell'asma, inclusi i corticosteroidi per via inalatoria durante l'epidemia da COVID-19 (20). Le terapie biologiche dovrebbero essere proseguite nei pazienti con asma grave ed avviate nei pazienti che ne possono beneficiare, secondo la pratica clinica corrente, al fine di limitare il più possibile le riacutizzazioni e la necessità di corticosteroidi orali. A sostegno dell'utilizzo delle terapie biologiche durante la pandemia, recenti studi con Omalizumab, un farmaco che impedisce il legame delle IgE al rispettivo recettore, hanno dimostrato che la riduzione dell'infiammazione allergica può migliorare la produzione di interferoni,

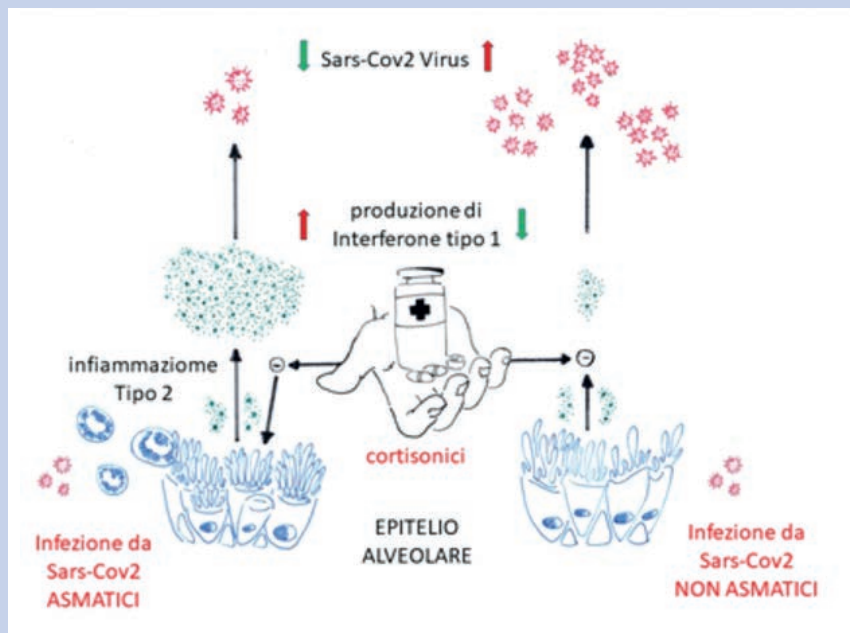


quindi la risposta immunitaria ai virus respiratori e ridurre le esacerbazioni asmatiche correlate (18,19). Un recente lavoro ha evidenziato che Omalizumab si è dimostrato in grado di modulare il numero delle esacerbazioni asmatiche indotte dal virus e questo effetto è più evidente nei bambini con asma grave. L'eosinopenia è comunque associata a forme gravi di COVID-19, che richiedono il ricovero in terapia intensiva. Questo aspetto può quindi creare il dubbio che una terapia utile a controllare l'infiammazione di tipo 2 e quindi a ridurre gli eosinofili non sia sicura in corso di pandemia da SARS-CoV-2. Alcuni studi avrebbero proprio valutato questo aspetto e dimostrato che la riduzione degli eosinofili in corso di trattamento con farmaci biologici, non sarebbe tale da inficiare la risposta a SARS-CoV-2.

Un altro recente studio italiano ha cercato di approfondire meglio questo tema ed ha analizzato i dati, su scala nazionale, di bambini ed adolescenti trattati con farmaci biologici, quali Omalizumab, Mepolizumab e Dupilumab, in asma grave, orticaria cronica e dermatite atopica grave. In questo studio i farmaci biologici studiati sono risultati efficaci e sicuri anche in tempo di pandemia. In particolare in 308 bambini e adolescenti (età media 12,8 anni, 161 maschi) trattati con farmaci biologici, solo 3 soggetti (1%) trattati con Omalizumab hanno manifestato lievi sintomi di infezione da SARS-CoV-2, nessun sintomo in 9 soggetti trattati con Mepolizumab e in 13 pazienti trattati con Dupilumab, a fronte di nessun peggioramento della patologia di fondo (21,22,23).

Figura 4

Differenze proposte tra gli effetti della terapia con corticosteroidi nei pazienti asmatici e nei soggetti non asmatici infettati da SARS-CoV2.



Kartik Kumar et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Jun 1; 318(6): L1244-L1247. Published online 2020 May 13.

Allo stato delle conoscenze attuali sembrerebbe che l'asma grave o non controllata per scarsa aderenza alla terapia o trattamento non adeguato, possano essere condizioni potenzialmente in grado di esporre il paziente ad un rischio maggiore di contrarre la malattia da COVID-19, anche in forma grave.

È quindi fondamentale che i soggetti asmatici assumano in maniera regolare e soprattutto in tempo di pandemia i farmaci prescritti per mantenere il controllo dell'asma, in particolare cortico-

steroidi per via inalatoria, broncodilatatori a lunga durata d'azione, farmaci antileucotrieni e, se necessario, corticosteroidi orali. Infatti, una sospensione della terapia aumenterebbe il rischio di esacerbazioni gravi e la necessità di ospedalizzazione. Per i pazienti con asma grave, è consigliabile continuare la terapia con farmaci biologici e valutare la possibilità di somministrarli a domicilio o presso un centro ospedaliero locale (24,25). È molto importante a questo scopo ottenere il massimo di aderenza al



trattamento anche con il cosiddetto “patient engagement” ovvero con il coinvolgimento attivo del paziente sia nel piano di cura, sia nel “self-management” delle esacerbazioni (26).

È bene ricordare che nella popolazione generale (non asmatica) le linee guida sconsigliano l'utilizzo routinario di corticosteroidi sistemici in caso di sospetto COVID-19, nelle forme lievi, ma questo deve essere considerato in caso di forma grave o se ci sono segni o sintomi di broncospasmo (27). Il suggerimento di evitare i corticosteroidi è stata formulata sulla base di studi che mostravano come i corticosteroidi possano inibire la produzione di mediatori antivirali quali gli interferoni di tipo I e III, nonostante gli

effetti antinfiammatori potenzialmente benefici (28). D'altra parte, ci sono prove che i mediatori Th2 (IL-4, IL-13) possono inibire direttamente la produzione epiteliale dell'interferone di tipo I. Quindi nei soggetti con una maggiore infiammazione di tipo 2, l'uso di corticosteroidi anche sistemici sembra in grado di ripristinare l'immunità antivirale e conferire beneficio, mentre nei pazienti non allergici l'utilizzo degli steroidi potrebbe essere meno vantaggiosa (28-30) (Figura 4).

CONCLUSIONI

La pandemia va quindi considerata come un vero e proprio challenge (31) che sta già radicalmente modificando

i nostri comportamenti e sta notevolmente incrementando la ricerca clinica e rafforzando la necessità di fare chiarezza sull'approccio terapeutico ai pazienti (32-35).

In conclusione i pediatri e gli allergologi pediatri pur gestendo, potenzialmente una patologia a “basso rischio” per COVID-19, devono sempre e soprattutto in tempo di pandemia, ottenere il miglior controllo possibile dei sintomi allergici ed asmatici, guidare ed istruire i pazienti ed i loro genitori sulle attuali raccomandazioni in merito alla gestione della patologia di base e dell'eventuale malattia da COVID-19, nonché rafforzare le misure di profilassi dell'infezione stessa (36-38).



Bibliografia

1. Report dati ISTAT - Andamento dei decessi nel periodo 1 gennaio - 31 ottobre per gli anni 2015-2020. Per l'anno 2020 dati anticipatori sulla base del sistema Anagrafe Nazionale della Popolazione Residente (ANPR)
2. Epicentro. Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Dati al 16 dicembre 2020 del gruppo della Sorveglianza SARS-CoV-2.
3. Johnston N.W., Johnston S.L., Norman G.R., et al. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:557-562. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.034.
4. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):80-88.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
5. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul;146(1):203-206.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
6. Scialo F, Daniele A, Amato F, et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung.* 2020 Dec;198(6):867-877. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4.
7. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):514-523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
8. Wise J. A third of covid-19 patients admitted to UK hospitals die. *BMJ.* 2020 Apr 30;369:m1794. doi: 10.1136/bmj.m1794.
9. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Sep;55(9):2412-2418. doi: 10.1002/ppul.24909.
10. Moeller A, Thanikkel L, Duijts L, et al. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres. *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26;6(4):00409-2020. doi: 10.1183/23120541.00409-2020.
11. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - the 2020 COVID-19 pandemic A statement from the EAACI-Section on Pediatrics. *PAI Apr 2020*
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with



Bibliografia

- SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
14. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
15. Ciprandi G, Licari A, Filippelli G, et al. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Sep;125(3):361-362. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.001.
16. Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy*. 2020 Sep;75(9):2402-2405. doi: 10.1111/all.14369.
17. Scala E, Abeni D, Tedeschi A, et al. Allergy. Atopic status protects from severe complications of COVID-19. *Allergy* 2020 Aug 16;10.1111/all.14551. doi: 10.1111/all.14551. Online ahead of print.
18. Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2020 May 15:S0091-6749(20)30647-3. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.00>
19. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Apr 25:S0091-6749(20)30569-8. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.021>
20. Global strategy for asthma management and prevention (GINA). Updated 2020.
21. Licari A, Castagnoli R, Votto M, et al, and the Italian Study Group on Biologics in allergic and asthmatic children and adolescents. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. Sep 2020.155-158.<http://doi.org/10.1089/ped.2020.1214>
22. Teach S.J., Gill M.A., Togias A., et al. Pre-seasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476-1485.
23. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364:1005-1015.
24. NICE guideline COVID-19 rapid guideline: severe asthma, 3 April 2020 www.nice.org.uk/guidance/ng166
25. Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2020 Jun 16;46(1):84. doi: 10.1186/s13052-020-00843-2.
26. Graham Roberts et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy* 2020 Nov;75(11):2734-2752. doi: 10.1111/all.14459. Epub 2020 Jul 21.
27. Siemieniuk R et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379. doi: 10.1136/bmj.m3379.
28. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1295-1301. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.017.
29. Hughes-Visentin A. Asthma and COVID-19: What do we know now. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine Volume 14*: 1-7.
30. Kumar K, Hinks TSC, Singanayagam A. Treatment of COVID-19-exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Jun 1;318(6):L1244-L1247. doi: 10.1152/ajplung.00144.2020.
31. Bansal P. Clinician Wellness During the COVID-19 Pandemic: Extraordinary Times and Unusual Challenges for the Allergist/Immunologist. *Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Jun;8(6):1781-1790.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.001. Epub 2020 Apr 4.
32. Göttinger F, Santiago-García B, Nogueira-Julián A, et al. ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
33. Creese H, Taylor-Robinson D, Saglani S, et al. Primary care of children and young people with asthma during the COVID-19 era. *Br J Gen Pract*. 2020 Oct 29;70(700):528-529. doi: 10.3399/bjgp20X713165.
34. Abrams EM, Sinha I, Fernandes RM, et al.



Bibliografia

Pediatric asthma and COVID-19: The known, the unknown, and the controversial. Pediatr Pulmonol. 2020 Dec;55(12):3573-3578. doi: 10.1002/ppul.25117. Epub 2020 Oct 22.

35. Cristiani L, Mancino E, Matera L, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J. 2020;55(4):2000749.. doi:10.1183/13993003.00749-2020*

36. Morais-Almeida M., Aguiara R., Martin B., et al. *World Allergy Organization Journal (2020) 13:100126 http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100126*

37. Steinman JB, Lum FM, Ho PP, et al. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc*

Natl Acad Sci USA. 2020 Oct 6;117(40):24620-24626. doi: 10.1073/pnas.2012358117.

38. Cianferoni A, Votto M. COVID-19 and allergy: How to take care of allergic patients during a pandemic? *Pediatr Allergy Immunol. 2020 Nov;31 Suppl 26:96-101. doi: 10.1111/pai.13367.*



Lofarma

IN THE WORLD

Headquarters

ITALY

Affiliates

GERMANY

PORTUGAL

GREECE

HUNGARY

ALBANIA

KOREA

RUSSIA

MEXICO

SWITZERLAND





Immunoterapia nei pazienti over-65: una valida opzione terapeutica

Francesco Pucciarini,
Erminia Ridolo
Dipartimento
di Medicina e Chirurgia,
Università degli studi di Parma

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 3: 129-140

INTRODUZIONE

L'immunoterapia allergene specifica (AIT – allergen immunotherapy) rappresenta, sin dalla sua introduzione nella seconda decade del secolo scorso, una delle fondamentali opzioni terapeutiche per il trattamento di numerose condizioni ad eziopatogenesi allergica, come le allergie respiratorie, (rinite e asma) e l'allergia al veleno di imenotteri.

Questa terapia, sperimentata per la prima volta nel 1911 da Leonard Noon e John Freeman (1), si basa sulla somministrazione al paziente, per via sottocutanea o sublinguale, di dosi crescenti dell'allergene responsabile della sensibilizzazione, e permette di sviluppare tolleranza all'allergene stesso, riducendo la sintesi di IgE, favorendo la risposta cellulo-mediata e inducendo la produzione delle cellule Treg, che secernono citochine ad azione anti-infiammatoria, quali IL-10 e TGF- β (2). L'AIT rappresenta l'unica terapia oggi

disponibile in grado di modificare la storia clinica delle patologie allergiche, con effetti a lungo termine anche dopo la conclusione del trattamento (Figura 1).

Per quanto non esista nelle linee guida nazionali ed internazionali una controindicazione assoluta all'immunoterapia nei soggetti anziani, né esista

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- immunoterapia allergene specifica • allergie respiratorie • rinite allergica
- asma allergico • allergia a veleno di imenotteri • immuno-senescenza
- qualità di vita • terapia inalatoria

L'immunoterapia allergene specifica rappresenta una delle principali opzioni terapeutiche, sicura ed efficace, per il trattamento di numerose malattie allergiche caratterizzate da rinite ed asma causate da sensibilizzazione ad allergeni inalanti ed allergia al veleno di imenotteri. Con l'aumentare delle conoscenze a proposito della diffusione delle malattie allergiche anche nei pazienti anziani, nei quali fino a pochi anni fa si riteneva che queste condizioni avessero una prevalenza trascurabile, sono aumentati anche gli studi dedicati specificamente a questa popolazione. È stato osservato che nei pazienti allergici di età avanzata non solo l'impatto delle allergie sulla qualità di vita è maggiore che nei pazienti più giovani, ma anche che alcune delle terapie più frequentemente utilizzate nella popolazione generale nei pazienti anziani sono gravate da maggiori effetti collaterali e possibili interazioni con altre terapie in atto o con le comorbidità del paziente. Tra le varie opzioni terapeutiche l'immunoterapia, sia per via iniettiva che sublinguale, ha invece dimostrato di essere una valida terapia per le allergie respiratorie e per l'allergia al veleno di imenotteri, con un profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti anziani sovrapponibile a quello della popolazione generale.

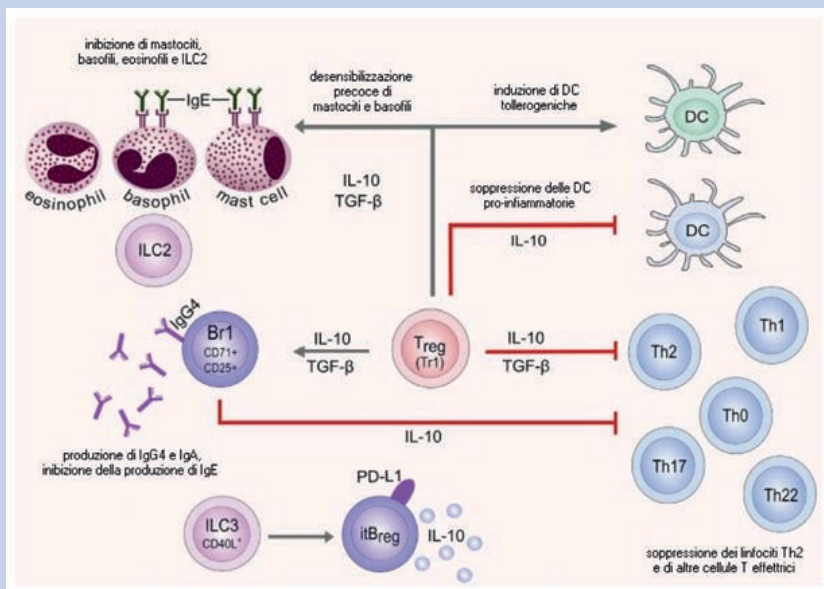


un limite di età alla sua prescrivibilità, l'AIT è stata per molti anni poco utilizzata nei pazienti anziani, da una parte per timore di reazioni avverse gravi in pazienti spesso più fragili rispetto alla popolazione più giovane, dall'altra per una certa carenza di evidenze in letteratura i merito all'efficacia dell'AIT degli anziani, dovuta in realtà al fatto che fino a una ventina di anni fa questa popolazione era quasi di prassi esclusa dagli studi scientifici dedicati, o ne rappresentava solo una piccola quota. Con l'aumentare dell'età media nei paesi industrializzati e il conseguente in-

cremento di studi epidemiologici che comprendevano anche la popolazione di età superiore ai 65 anni, è risultato sempre più evidente però che le patologie allergiche, storicamente ritenute caratteristiche di bambini e dei giovani adulti, interessano invece in maniera significativa anche la popolazione più anziana, con un impatto maggiore sulla qualità di vita di questi pazienti rispetto ai soggetti più giovani (3). Negli ultimi anni si è quindi osservato un progressivo aumento di studi inerenti i migliori approcci terapeutici per il trattamento delle patologie allergiche negli over-65,

e in particolare c'è stata un'importante produzione di studi clinici sull'AIT nella popolazione anziana, che hanno dimostrato in più occasioni quanto il profilo di efficacia e sicurezza di questa terapia in tale popolazione sia sovrapponibile a quello osservato nei pazienti più giovani, dimostrando che l'immunoterapia è una valida opzione terapeutica non solo nei bambini e negli adulti, ma anche nei pazienti over-65, risultando complessivamente sicura, ben tollerata, in grado di alleviare i sintomi di questi pazienti e migliorare la loro qualità di vita (Tabella1).

Figura 1 Meccanismi di immunoterapia allergene specifica. Diversi meccanismi di tolleranza immunitaria agli allergeni.



Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Sep;121(3):306-312.

EPIDEMIOLOGIA DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE

Le allergie rappresentano patologie ad alto impatto economico e sociale, con un significativo onere per l'economia sanitaria ed importanti effetti negativi sulla qualità di vita dei pazienti affetti.

Fino a pochi anni fa gli studi epidemiologici si sono concentrati prevalentemente sulla popolazione pediatrica ed adulta, da sempre considerate le più colpite; negli ultimi anni è stata però dimostrata la presenza di un'incidenza non trascurabile delle patologie allergiche, in particolare respiratorie, anche nella popolazione over-65, con una stima globale dell'incidenza tra il 5 e il 10% (4).

I pazienti anziani spesso presentano quadri sintomatologici particolarmente complessi, rappresentati solo in parte dai sintomi di natura allergica, a cui si aggiungono quelli ascrivibili ad altre patologie, più frequentemente cardiovascolari o respiratorie, che possono orientare il medico



Tabella 1	Punti chiave
	<ul style="list-style-type: none"> • L'età media della popolazione è in aumento
	<ul style="list-style-type: none"> • Rinite e asma allergico hanno un'incidenza non trascurabile anche nei pazienti anziani, con un impatto sulla qualità di vita maggiore in questa popolazione che in quella più giovane
	<ul style="list-style-type: none"> • I farmaci normalmente utilizzati per queste patologie nei giovani negli anziani sono gravati da più effetti collaterali e da possibili interazioni con altre terapie in atto
	<ul style="list-style-type: none"> • L'immunoterapia è un'opzione terapeutica efficace e sicura per ridurre i sintomi e l'uso di farmaci, migliorando la significativamente la qualità di vita di questi pazienti

rispondere efficacemente a nuove infezioni, o di produrre un titolo significativo di anticorpi dopo la vaccinazione. Questo progressivo declino della risposta immunitaria, definito “immunosenescenza” non solo riduce la risposta alle infezioni, ma si associa ad un aumento di citochine pro-infiammatorie, come IL-6 e di citochine Th2 come IL-4 e IL-5, risultando in un aumentato rischio di sviluppare di malattie cardiovascolari, metaboliche, e allergiche (7).

verso diagnosi alternative, sottostimando la possibile diagnosi di allergia; per questo motivo è importante riuscire ad individuare per questa popolazione un adeguato work-up diagnostico-terapeutico.

PATOGENESI DELL'ALLERGIA NELL'ANZIANO E IL RUOLO DELL'IMUNOSENESCENZA

Nei pazienti anziani coesistono uno stato di infiammazione subclinica cronica associato ad un'alterazione del sistema immunitario conseguente all'invecchiamento dell'organismo e ad una generale compromissione delle barriere epiteliali, che contribuiscono in maniera diversa alla patogenesi delle patologie allergiche (Tabella 2).

Con l'invecchiamento si verifica infatti un processo di rimodulazione della risposta immunitaria, favorito in alcuni casi dalla predisposizione genetica e dall'azione di fattori ambientali, caratterizzato da processi di apoptosi, produzione di radicali liberi dell'ossigeno e di citochine pro-infiammatorie; parallelamente si osserva una graduale riduzione

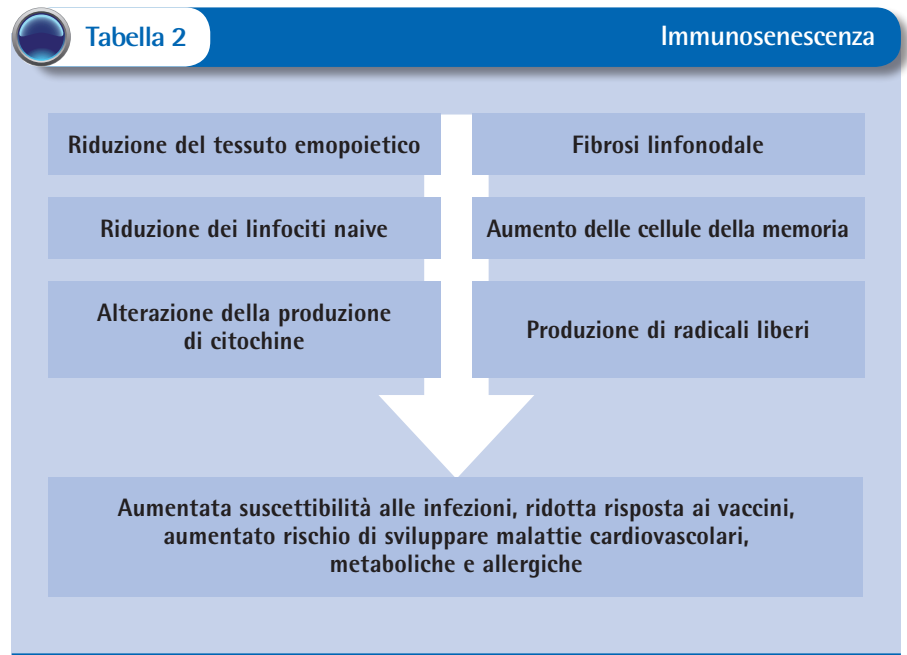
del tessuto emopoietico, deputato alla genesi e al turn-over delle cellule del sistema immunitario, con una riduzione del numero di linfociti T e B naive (5) e un incremento delle cellule della memoria (6).

Negli anziani si verifica quindi una riduzione della capacità dell'organismo di

SENSIBILIZZAZIONE ALLERGICA E DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

Rinite allergica.

La rinite allergica, caratterizzata dalla presenza di rinorrea, congestione nasale,





prurito nasale e/o oculare e starnutazioni, interessa il tra il 5,4 e il 10,7% della popolazione di età superiore a 65 anni (8) e spesso si associa a rinite di natura non allergica, atrofica o vasomotoria, determinando una condizione definita “rinite mista”.

Di fronte a pazienti anziani con sintomi caratteristici di rinite è quindi necessario un accurato approfondimento anamnestico e l'esecuzione di test diagnostici atti a dimostrare la sensibilizzazione ad uno o più allergeni inalanti, attraverso l'esecuzione di prick test o del dosaggio delle IgE specifiche, in alcuni casi più indicate in questi pazienti, che possono presentare una ridotta reattività ai test cutanei, spontanea o legata all'uso di farmaci tra cui SSRI e neurolettici, di frequente uso negli anziani (8).

I soggetti anziani passano più tempo in ambiente domestico e in locali chiusi, per tale motivo tra gli allergeni più frequentemente responsabili di sensibilizzazione risultano gli acari della polvere e quelli derivanti dagli animali domestici (tipicamente cane o gatto, con al-



lergia a proteine salivari o degli epiteli) (9); non è comunque infrequente il riscontro di sensibilizzazione ai pollini, con evidenza anche di sensibilizzazione a polline di graminacee, alberi o ambrosia (4) (Tabella 3).

Nei pazienti anziani le opzioni terapeutiche sono le stesse dei pazienti più giovani, pur con delle limitazioni che vanno tenute presenti, legate al maggior rischio di effetti avversi e alla possibilità di interazioni con altri farmaci.

Gli antistaminici, pur efficaci nel ridurre la sintomatologia rinitica ed oculare,

non sono tutti indicati nel trattamento della rinite nel paziente anziano.

È sconsigliato l'uso degli antistaminici di prima generazione, che sono scarsamente selettivi e possono oltrepassare la barriera emato-encefalica, legandosi ad un'ampia gamma recettori presenti a livello cerebrale; in particolare, questi farmaci possono legarsi ai recettori adrenergici causando ipotensione con rischio di caduta e ai recettori muscarinici provocando annebbiamento visivo, ritenzione urinaria, costipazione e secchezza orale ed oculare. Un altro importante effetto collaterale è legato ai loro effetti anche sui canali ionici cardiaci, che può essere causa di aritmie cardiache (10).

Nei pazienti anziani è quindi indicato preferire l'uso di antistaminici di seconda generazione, con accortezze legate all'eventuale metabolismo epatico del farmaco o all'escrezione renale, in con ulteriore attenzione in caso di insufficienza epatica o renale di vario grado, condizioni frequenti nei pazienti anziani, che richiederanno quindi una riduzione della dose dei farmaci.

Un'altra classe di farmaci di comune utilizzo nelle riniti di varia natura è rappresentata dagli steroidi topici nasali. Gli effetti collaterali più frequenti negli anziani sono gli stessi che si verificano nella popolazione generale, come secchezza, bruciore nasale ed epistassi. Non si hanno dati sull'uso prolungato di questi farmaci nei pazienti anziani, ma è bene tenere presente che ciclesonide e mometasone sono tra gli steroidi topici con il minor tasso di assorbimento sistemico, che quindi possono essere preferiti in pazienti con osteoporosi o diabete.



Tabella 3

Caratteristiche tipiche della rinite allergica dell'anziano

- È più frequentemente associata a rinite non allergica rispetto ai pazienti più giovani
- Modificazioni della mucosa nasale legate all'età inducono l'insorgenza di quadri di rinite atrofica
- Le comorbidità del paziente e i farmaci assunti possono influenzare la presentazione clinica della rinite
- I farmaci normalmente utilizzati nella rinite allergica possono avere più effetti collaterali negli anziani che nella popolazione giovane
- Deficit di memoria possono avere un impatto sulla gestione della terapia da parte del paziente



Asma.

L'asma è una patologia respiratoria cronica che causa un'ostruzione, generalmente reversibile, del flusso espiratorio attraverso i bronchi. Nei paesi industrializzati la prevalenza dell'asma negli over-65 è sovrapponibile a quella dei soggetti più giovani, attestandosi tra il 6 e il 10% con quadri di overlap con BPCO nel 40-60% dei casi; nonostante ciò, negli anziani l'asma è spesso sotto diagnosticata, o diagnosticata tardivamente, poiché spesso sono inizialmente sospettate problematiche cardiache o respiratorie di altro tipo (bronchite cronica, fibrosi polmonare). L'asma rappresenta invece nei pazienti anziani un'importante causa di ospedalizzazione e mortalità, soprattutto se associato a concomitanti patologie cardiovascolari, e determina un importante peggioramento della qualità di vita dei pazienti affetti. Fino al 50% dei pazienti anziani con asma presenta sensibilizzazione ad allergeni inalanti, più frequentemente agli acari della polvere (11) (Tabella 4).

Il cardine della terapia dell'asma è ba-



Tabella 4

Caratteristiche tipiche dell'asma allergico dell'anziano

<ul style="list-style-type: none"> • Può presentarsi anche in pazienti senza storia pregressa di atopia
<ul style="list-style-type: none"> • Spesso è sotto diagnosticata, o diagnosticata più tardivamente che nei soggetti più giovani
<ul style="list-style-type: none"> • Entra in diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie, cardiache, malattia da reflusso gastroesofageo e neoplasie
<ul style="list-style-type: none"> • La terapia inalatoria è considerata efficace, ma è gravata da ridotta aderenza e spesso la sua efficacia è ridotta a causa dell'uso scorretto degli inalatori

sato sull'utilizzo dell'associazione tra broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) e corticosteroidi inalatori (ICS); in caso di scarso controllo dei sintomi possono essere associati antileucotrieni o anticolinergici (LAMA), o si può eseguire un breve ciclo di terapia con steroidi orali (OCS). Queste terapie hanno nell'anziano un impatto maggiore rispetto a pazienti più giovani e un maggior rischio di effetti avversi: l'utilizzo cronico di steroidi inalatori favorisce l'incidenza di micosi del cavo orale e di infezioni del tratto respiratorio (12) mentre i beta-2-agonisti possono non solo favorire l'insorgenza di ipo-potassiemia, soprattutto in anziani con comorbidità che assumono anche insulina e diuretici, ma anche essere causa dell'instaurarsi di aritmie cardiache (13). Gli steroidi orali, anche se assunti per brevi cicli, possono favorire l'aumento della pressione arteriosa e della glicemia in soggetti con predisposizione al diabete o già nota intolleranza glucidica, oltre a poter causare negli anziani la comparsa di depressione o brusche alterazioni del tono dell'umore.

Allergia a veleno di imenotteri.

L'allergia a veleno di imenotteri (api, vespe e calabroni), interessa secondo alcuni studi fino al 7,5% della popolazione adulta, di cui moltissimi over-65 (14); questa condizione è caratterizzata da un'ampia gamma di sintomi, che vanno dalle reazioni lievi-moderate con orticaria diffusa o lieve difficoltà respiratoria, all'anafilassi, una reazione sistemica grave in cui si osservano ipotensione, broncospasmo severo e perdita di coscienza, con rischio di morte se non adeguatamente trattate.

Tra i fattori di rischio di anafilassi severa vi sono la presenza di concomitanti patologie croniche e cardiovascolari, caratteristica frequente in molti pazienti anziani, e l'utilizzo di farmaci tra cui i beta bloccanti, che oltre ad aumentare il rischio di anafilassi severa riducono l'effetto terapeutico dell'adrenalina, e i sartani, che aumentano il rischio di sviluppare ipotensione. Un altro importante fattore di rischio per reazioni gravi è rappresentato dai valori ematici della triptasi, che sembra presentare nei pazienti anziani un generale incremento del valore basale, che si traduce in un ulteriore aumento



del rischio di anafilassi nella popolazione anziana (15):

Per questi motivi i pazienti anziani sono considerati a maggior rischio di anafilassi severa e di mortalità a seguito di anafilassi rispetto alla popolazione più giovane (14). Se la terapia dell'anafilassi è rappresentata dall'adrenalina, farmaco salva-vita che deve essere somministrato più precocemente possibile, il più importante strumento per la gestione nel lungo periodo di pazienti con allergia a veleno di imenotteri di grado moderato-severo è l'immunoterapia specifica, basata sulla somministrazione sottocutanea di estratti di veleno dell'imenottero a cui il paziente risulta sensibilizzato (VIT – venom immunotherapy).

Non esistono ad oggi studi dedicati all'immunoterapia specifica per veleno di imenotteri nei pazienti over-65, ma l'esperienza clinica di molti professionisti che usano regolarmente questa terapia anche in pazienti anziani da diverse decine di anni fa sì che sia un trattamento comunemente utilizzato in questi pazienti, considerato sicuro ed efficace.

IMMUNOTERAPIA PER ALLERGENI ALLERGENI INALANTI

Come precedentemente accennato, l'immunoterapia allergene specifica (AIT) rappresenta una valida opzione terapeutica, sicura ed efficace, anche per il trattamento delle allergie respiratorie ed è raccomandata dalle linee guida internazionali (16,17).

Le due modalità di somministrazione nelle allergie ad inalanti sono la via sottocutanea (SCIT) e sub-linguale (SLIT), tipicamente in gocce o tablet orosolubili.

L'immunoterapia, ampiamente utilizzata per il trattamento della rinite e/o asma allergico nei pazienti in età pediatrica e negli adulti, è stata fino a qualche anno fa considerata un'opzione terapeutica secondaria per il trattamento di pazienti anziani, per le possibili temute controindicazioni in questa popolazione, e per una presunta minor efficacia del trattamento. Infatti le evidenze scientifiche

che a questo proposito, fino a una ventina di anni fa, erano scarsissime, perché i pazienti anziani, quasi sempre affetti da comorbidità ed in trattamento polifarmacologico, venivano esclusi dagli studi clinici.

A partire però dall'ultima decade del secolo scorso, alcuni studi hanno cominciato ad analizzare il grado di efficacia e il profilo di sicurezza dell'AIT per allergie respiratorie nella popolazione anziana. Nel 1993, Armentia e Fernandez et al. nel 1993 hanno valutato l'efficacia di un ciclo di immunoterapia specifica per via iniettiva in un limitato gruppo di pazienti anziani affetti da rinite allergica, evidenziando una progressiva riduzione dei sintomi, dell'iper-reattività bronchiale e della produzione di IgE (18); alcuni anni dopo, nel 2000, Eidelman ha messo a confronto i risultati ottenuti dopo un ciclo di immunoterapia specifica per via iniettiva in pazienti over 60 affetti da rinite ed asma allergico con quelli ottenuti nel resto della popolazione più giovane, dimostrando simili profili di efficacia e sicurezza (19).

Il primo studio sull'immunoterapia in pazienti anziani con rinite allergica e asma di recente insorgenza è di Asero, del 2004; la popolazione in studio era composta da 39 pazienti di età superiore a 54 anni, con mono-sensibilizzazione per polline di betulla o ambrosia, sottoposti ad un ciclo di immunoterapia specifica per via iniettiva di 1-5 anni. I risultati ottenuti sui sintomi e sul consumo di farmaci sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo negativo di pazienti con età simile ma non sottoposti ad AIT e un gruppo di



controllo positivo con pazienti più giovani (mediana 35 anni), sensibilizzati gli stessi pollini e sottoposti ad AIT. Il 95% dei pazienti sottoposti ad immunoterapia ha riportato una riduzione dei sintomi maggiore del 50%, una riduzione dell'uso di antistaminici e di broncodilatatori; al contrario, il 27% dei pazienti del gruppo di controllo ha riportato un peggioramento dei sintomi, con comparsa di asma in alcuni dei soggetti che avevano solo rinite allergica al momento dell'arruolamento (20).

Nel 2008 Marogna e Basero hanno condotto il primo studio su SLIT in anziani con asma e rinite allergica, con sensibilizzazione agli acari della polvere. Analogamente a quanto fatto da Asero, gli autori hanno selezionato 167 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, affetti da rinite persistente ed asma lieve con sensibilizzazione ad acari della polvere, analizzando quindi in due sottogruppi: uno di pazienti di età 18-28 anni, l'altro di età 55-65 anni. Al termine dei tre anni di trattamento con SLIT per *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, è stato dimostrato un miglioramento di tutte le variabili in entrambi i gruppi ($p < 0.001$), confermando l'efficacia della terapia in entrambi i gruppi di pazienti (21). Risultati simili sono stati osservati in uno studio di Baptistella, che ha sottoposto 104 pazienti con rinite allergica da acari della polvere, di età compresa tra 55 e 74 anni, ad un anno di immunoterapia specifica sublinguale, con un'età media di 64.5 anni (22).

L'efficacia dell'immunoterapia per acari della polvere per via sublinguale è stata quindi indagata da Bozek e Ignasiak nel

2013, in uno studio su centoundici pazienti di età compresa tra 60 e 75 anni. Il protocollo di studio era basato sulla somministrazione di estratto in gocce, 50% *D. farinae* e 50% *D. pteronyssinus*, per almeno due anni in media (range: 3-36 mesi). Dopo tre anni di terapia è stata osservata una riduzione del 44% dello score dei sintomi nasali nel gruppo in terapia, contro una riduzione del 6% nei soggetti che hanno ricevuto placebo ($p < 0.05$); parallelamente, è stata dimostrata una riduzione dello score del fabbisogno terapeutico, con una differenza più evidente soprattutto nei mesi invernali, in cui i sintomi della rinite allergica da acari della polvere sono maggiori. Il profilo di sicurezza si è dimostrato buono, con solo tre episodi di reazioni locali (prurito al cavo orale ed eritema del volto in un totale di tre pazienti), senza evidenze di reazioni sistemiche (23). Nei successivi tre anni Bozek e Starczewska-Dymek hanno monitorato i due gruppi di pazienti, dimostrando la persistenza degli effetti positivi dell'immunoterapia nel lungo periodo: in particolare, il bene-



ficio sulla qualità di vita si è mantenuto, con un RQLQ sceso a 0.98 dal 1.48 prima della terapia e attestatosi a 0.94 dopo tre anni dal completamento della terapia desensibilizzante, così come si sono mantenuti stabili i benefici sugli score espressione dei sintomi e del fabbisogno terapeutico, ancora significativamente ridotti rispetto al gruppo placebo (24).

L'efficacia della SLIT per graminacee nei pazienti anziani è stata studiata da Bozek e Kolodziejczyk nel 2014 in uno studio in doppio cieco placebo-controllo: sessantotto pazienti di età compresa tra i 60 e i 70 anni affetti da rinite allergica con sensibilizzazione a graminacee dimostrata con prick test, dosaggio IgE e test di provocazione nasale sono stati suddivisi in gruppo di controllo e gruppo in terapia, a cui è stata somministrata immunoterapia sublinguale in gocce, secondo schema pre-stagionale, da Gennaio ad Aprile, per cinque giorni a settimana, per tre anni. Dopo il completamento del ciclo di terapia, è stata osservata una riduzione dello score dei sintomi nasali del 64% nel gruppo attivo contro il 7% del gruppo trattato con placebo ($p < 0.05$), associata ad una riduzione significativa ($p < 0.05$) dello score della terapia farmacologica, osservata solo nel gruppo in terapia. In nessuno dei gruppi è stata osservata reazione sistemica grave; nel gruppo di pazienti in terapia attiva sono state osservate reazioni in 5 pazienti, limitate al prurito al cavo orale (4 pazienti) e comparsa di eritema del volto (1 paziente), senza necessità di riduzione o sospensione della terapia (25). I pazienti in studio sono stati monitorati per i tre anni successivi, per indagare l'impatto



a lungo termine dell'immunoterapia sui sintomi, il fabbisogno terapeutico e la qualità di vita, dimostrando la persistenza nel lungo periodo dei benefici osservati durante i tre anni di terapia, con persistenza di un più basso score dei sintomi rinitici nei pazienti trattati (AAdSS, average adjusted symptom score: 6.37 ± 1.29 nei pazienti trattati vs 5.84 ± 4.02) e una miglior qualità di vita espressa dal Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), mantenutasi analoga e stabile dal termine dello studio.[26]

Nel 2015 Bozek, Kolodziejczyk, Krajewska-Wojtys et al. hanno condotto il primo studio in doppio cieco placebo-controllo sull'efficacia e sicurezza della SCIT per pollini negli anziani. La popolazione in analisi era composta da pazienti di età superiore compresa tra 65 e 75 anni con rinite allergica moderato-severa secondo i criteri ARIA, e monosensibilizzazione al polline di graminacee. Il protocollo si è basato sulla somministrazione per via sottocutanea di una soluzione di allergoide a dosi crescenti, con una rapida salita e poi un mantenimento ogni 2 settimane di 0.5 ml, nel periodo prestagionale (Gennaio-Aprile). Nel gruppo trattato è stata osservata una riduzione dei sintomi del 41%, e una riduzione del fabbisogno terapeutico del 64%, con una riduzione del SMS (punteggio globale basato su tipo e gravità dei sintomi e farmaci in uno) del 41% ($p < 0.05$), associati ad un miglioramento della qualità di vita, valutata tramite il RQLQ, osservato solo nel gruppo in terapia. Nel corso dello studio non sono state registrate reazioni avverse severe alla terapia, men-

tre nel gruppo in trattamento sono state osservate alcune reazioni locali nel sito di iniezione (27). A tre anni di distanza i pazienti in trattamento hanno dimostrato di mantenere i benefici su sintomi e fabbisogno terapeutico, con una riduzione del CSMS (combined symptom medication score) ancora significativamente ridotta rispetto al gruppo di controllo, un maggiore numero di giorni liberi da sintomi di malattia (16.1 ± 5.9 vs 9.1 ± 5.2) (28).

Un gruppo di allergologi coreani (Kim JH, Lee JH, Ye YM, et al.) ha nel 2018 valutato l'efficacia e le modificazioni del profilo immunologico dopo un ciclo di un anno di immunoterapia con allergoide monomero per via sublinguale. In questo studio sono stati inclusi 45 pazienti anziani allergici ai due principali acari della polvere di casa, 30 dei quali sono stati trattati per un anno con SLIT in tablet, mentre gli altri 15 hanno composto il gruppo di controllo. I due gruppi hanno dimostrato entrambi una riduzione dello score dei sintomi, senza differenze significative tra gruppo placebo e gruppo in terapia, quest'ultimo ha però dimostrato una riduzione dei segni di rinite evidenti alla rinoscopia (score rinoscopico). Gli autori hanno inoltre eseguito una valutazione del profilo immunologico, osservando nel gruppo in terapia una riduzione delle IgE e IgA specifiche per *D. farinae* e una parallela riduzione dell'espressione di CD203c ($p=0.001$) da parte dei basofili, un potenziale marker di attivazione di queste cellule. Come gli altri studi, anche in quest'ultimo non sono state riportate reazioni avverse severe (29). È possibi-

le che il prolungamento della ITS a tre anni, come indicato nelle linee guida, possa determinare degli ulteriori benefici clinici.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza delle due vie di somministrazione, entrambe le modalità sono considerate nel complesso sicure, per quanto il rischio di reazioni sistemiche sia maggiore, soprattutto nella fase iniziale di induzione, nella SCIT; al contrario, la SLIT causa prevalentemente reazioni locali, quali prurito al cavo orale e rossore del volto (21). Ad oggi non è stato dimostrato un differente grado di efficacia tra SCIT e SLIT; nello scegliere il tipo di trattamento è quindi importante considerare soprattutto la tipologia di paziente: in pazienti già in poli-farmacoterapia orale potrebbe essere preferibile la via iniettiva per garantire una miglior aderenza terapeutica, mentre in pazienti più complianti potrebbe essere preferibile la somministrazione sublinguale.

La durata media dell'immunoterapia è di tre anni, un ulteriore fattore da prendere in considerazione al momento della prescrizione: terapie di lunga durata potrebbero ridurre l'aderenza terapeutica, essenziale nel garantire l'efficacia del trattamento; va inoltre valutata la presenza di condizioni concomitanti che potrebbero alterare la corretta assunzione della terapia in formulazione sublinguale: alterazioni della deglutizione, capacità visive alterate e alterazioni cognitive. È interessante sottolineare che gli studi di Bozek sopra citati sull'AIT per polline di graminacee hanno dimostrato l'efficacia di uno schema terapeutico pre-stagionale, non canonico rispetto ai più utilizzati tratta-



menti pre-costagionali o annuali, ma conveniente nella popolazione anziana, a cui può essere offerto un trattamento meno impegnativo ma ugualmente valido, con una maggiore probabilità di garantire una buona aderenza terapeutica e quindi un maggiore efficacia della terapia.

CONTROINDICAZIONI PER ALLERGENI ALL'IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è un trattamento considerato complessivamente sicuro e ben tollerato, pur con alcune controindicazioni assolute e relative; fa parte della buona pratica clinica valutare la presenza di controindicazioni prima di intraprendere l'immunoterapia in qualsiasi paziente, non solo nei pazienti anziani (Tabella 5).

Asma.

L'asma può presentarsi isolata o coesistere con altre patologie respiratorie. La presenza di asma non costituisce

una controindicazione assoluta all'AIT nell'anziano, così come nella popolazione generale, purché questa sia in buon controllo. Nel caso dell'asma allergico, l'AIT non solo non è controindicata, ma è anzi consigliata, dal momento che ha dimostrato di ridurre l'iper-reattività bronchiale, migliorare la funzionalità respiratoria e ridurre il fabbisogno di terapia inalatoria (24). Nei pazienti anziani una riduzione della terapia inalatoria e/o degli steroidi per os è di particolare rilevanza, poiché permette di ridurre gli effetti collaterali ad essa correlata.

Prima di intraprendere l'immunoterapia è sempre consigliata l'esecuzione di una spirometria, o la valutazione tramite questionari come l'ACT o ACQ. Nei pazienti anziani lo scarso controllo dell'asma può dipendere da una terapia inadeguata o da una scarsa aderenza ad essa, o da uno scorretto utilizzo dei device inalatori. Se dopo un adeguamento terapeutico e un eventuale cambio del device si riesce a raggiungere un buon controllo dell'asma, è possibile intraprendere l'AIT.

Malattie autoimmuni.

La presenza di malattie autoimmuni non è una controindicazione all'AIT, che ha un buon profilo di sicurezza in pazienti con malattie autoimmuni in fase di stabilità clinica (31). Pazienti anziani con malattie autoimmuni in remissione o in buon controllo grazie alla terapia medica non hanno quindi controindicazioni all'AIT, che è anzi indicata soprattutto nelle allergie ad alto rischio di reazioni sistemiche, come nel caso dell'allergia al veleno di imenotteri (30).

Neoplasie maligne.

Non esistono ad oggi evidenze scientifiche di un incremento del rischio di sviluppare neoplasie o recidive di malattia in pazienti oncologici (32); un rischio di recidiva di malattia conseguente all'effetto immunomodulatorio dell'AIT è infatti solo teorico, per cui la controindicazione relativa è solo per motivi etici, e anche in questo caso pazienti anziani con pregressa storia di malattia oncologica o neoplasia in fase di remissione non hanno controindicazioni all'immunoterapia. La sicurezza dell'immunoterapia nel lungo periodo è stata dimostrata da uno studio osservazionale di 20 anni su 1144 pazienti che hanno ricevuto immunoterapia specifica: è stata osservata una associazione inversa tra immunoterapia e sviluppo di leucemia mieloide cronica e leucemia linfatica cronica (rispettivamente OR 0.32, 95% CI 0.18-0.81 e OR 0.58, CI 0.44-0.78); per quanto riguarda le neoplasie solide e le altre malattie ematologiche, la prevalenza è risultata sovrapponibile tra i pazienti sottoposti ad immunoterapia e il gruppo di controllo (33).

Tabella 5 Principali controindicazioni all'immunoterapia, definite dall'EAACI nel 2015[30]

• Asma non controllato
• Presenza di malattie autoimmuni in fase attiva
• Neoplasie maligne
• Terapia con beta-bloccanti
• Terapia con ACE inibitori
• Presenza di patologie cardiovascolari
• Altre patologie croniche (infezioni croniche, immunodeficienze congenite), patologie che richiedono trattamenti immunosoppressivi



Terapia con beta-bloccanti.

I beta-bloccanti sono utilizzati nel trattamento di patologie cardiovascolari quali ipertensione, angina pectoris, scompenso cardiaco e aritmie, nel glaucoma e nella tireotossicosi; sono quindi tra i principali farmaci utilizzati nei pazienti anziani. Esistono numerosi studi che correlano l'utilizzo di questi farmaci ad un aumentato rischio di anafilassi severa (28,29) in particolare, l'uso di beta bloccanti non sembra correlare ad un aumentato rischio di anafilassi severa coinvolgente tre o più apparati (cardiovascolare, respiratorio, cutaneo o gastrointestinale) con necessità di ospedalizzazione. La terapia con beta-bloccanti contribuisce inoltre ad antagonizzare gli effetti dell'adrenalina. Pazienti in terapia con questi farmaci richiedono dosi molto più elevate di adrenalina per avere una risposta clinica efficace (30). Per quanto riguarda l'utilizzo di beta-bloccanti in corso di immunoterapia, non è stato osservato un aumentato rischio di effetti avversi o reazioni sistemiche in questi pazienti in corso di immunoterapia specifica (34).

Pazienti anziani, e in generale pazienti cardiopatici in terapia con beta-bloccanti, hanno un aumentato rischio di sviluppare anafilassi severa e quindi un'aumentata mortalità dopo puntura di imenotteri, per cui, dato il rapporto rischio/beneficio, il trattamento con beta-bloccanti non rappresenta una controindicazione in caso di immunoterapia specifica per veleno di imenotteri, mentre è considerato una controindicazione relativa per immunoterapia ad allergeni inalanti. Rimane l'indicazione ad una eventuale modifica terapeutica, se possibile.

Terapia con ACE inibitori.

Gli ACE-inibitori sono tra i principali farmaci utilizzati nel trattamento dell'ipertensione, generalmente ben tollerati e quindi molto utilizzati nella popolazione anziana come terapia di prima scelta nell'ipertensione essenziale, nello scompenso cardiaco e nella nefropatia diabetica.

Il sistema-renina-angiotensina-aldosterone è uno dei principali meccanismi di compenso che si attivano in risposta all'anafilassi, per questo la contemporanea terapia con ACE inibitori sembra essere responsabile dello sviluppo di ipotensione (33) e dell'instaurarsi di sintomi di maggior gravità (34). Non è stato invece dimostrato un aumento degli effetti avversi o di reazioni sistemiche all'immunoterapia in pazienti in terapia con questi farmaci, ma è stata osservata una riduzione dell'efficacia dell'immunoterapia al veleno di imenotteri in questi pazienti (35).

La terapia con ACE inibitori, non rappresenta quindi una controindicazione all'immunoterapia, ma dato il potenziale impatto sull'efficacia dell'immunoterapia stessa, andrebbe valutato il passaggio ad una terapia antipertensiva alternativa.

Presenza di patologie cardiovascolari.

Le comorbidità cardiovascolari sono tipiche dei pazienti anziani, rappresentate principalmente da cardiopatie ischemiche, ipertensione più o meno controllata e aritmie di vario genere. Pazienti con storia di patologie cardiovascolari presentano rischio di mortalità a seguito di puntura di imenottero significativamente più alto rispetto alla popolazione generale, mentre ad oggi nessuno studio ha dimostrato un aumentato rischio di effetti avversi

all'immunoterapia in questi pazienti; al contrario, alcuni studi hanno evidenziato una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico acuto allergici ad inalanti sottoposti ad immunoterapia rispetto a pazienti trattati con steroidi inalatori ed antistaminici (36).

Per questo, la presenza di patologie cardiovascolari non è considerata di per sé una controindicazione all'immunoterapia: al contrario, è consigliata ai pazienti con allergie a veleno di imenotteri e ai pazienti con pregressa diagnosi di mastocitosi, considerati a maggior rischio di sviluppare anafilassi.

LA COMPLESSITÀ DEL PAZIENTE ANZIANO

Il progressivo aumento dell'età media della popolazione rappresenta una sfida per i paesi industrializzati, il cui compito è quello di garantire ai propri cittadini non solo una vita lunga, ma una buona qualità di vita. Le patologie allergiche, rinite, asma e allergia a veleno di imenotteri, hanno in questi pazienti un'incidenza rilevante e un impatto significativo sulla qualità di vita e sui costi che questi pazienti devono sostenere per trattare i propri sintomi.

L'aumento di consapevolezza del mondo scientifico ha portato negli ultimi anni alla realizzazione di importanti studi in doppio cieco sull'AIT nei pazienti anziani, che hanno dimostrato efficacia e sicurezza dell'immunoterapia. L'età avanzata non rappresenta quindi una controindicazione all'immunoterapia, che ha nel paziente anziano un'efficacia sovrapponibile a quella dei pazienti di più giovane età; al contrario, in alcuni casi l'AIT



è fortemente consigliata, come nel caso dell'immunoterapia per veleno di imenotteri, dal momento che in presenza di comorbidità cardiovascolari e patologie croniche la mortalità da anafilassi è significativamente maggiore. È sempre bene però tenere presente la complessità dei pazienti anziani, che sono spesso pazienti poli-patologici e con comorbidità, in politerapia farmacologica; sarà quindi compito dello specialista allergologo inquadrare il paziente, le fragilità e le potenziali interazioni farmacologiche, consigliando un'eventuale modifica delle terapie in atto prima di intraprendere l'immunoterapia. La prossima sfida, parallelamente alla

Tabella 6		Formulazioni della ITS
SCIT		SLIT
Somministrazione sottocutanea		Somministrazione per via sublinguale, in gocce o tablet
Somministrata tipicamente in ambulatorio		Somministrata a domicilio
La necessità di recarsi in ambulatorio per la terapia favorisce il monitoraggio dell'aderenza		Gestione più comoda per il paziente, preferibile in pazienti che hanno difficoltà a recarsi periodicamente in ambulatorio

possibilità di indagare più a fondo l'efficacia dell'immunoterapia nell'asma allergico nei pazienti anziani, è rappresentata dallo sviluppo di formulazioni e schemi

terapeutici idonei per i pazienti anziani, atti a garantire un'ottimale aderenza alla terapia, fattore fondamentale per l'efficacia del trattamento (Tabella 6).

Bibliografia

1. Stephen R Durham, Harold Nelson. *Allergen Immunotherapy: A Centenary Celebration*. *World Allergy Organ J.* 2011 Jun; 4(6): 104–106. Giugno 2011 Jun 15.
2. Kenneth Murphy, Casey Weaver. *Immunobiologia di Janeway, ottava edizione, capitolo 14*. Ed. Piccin, 2019.
3. Ventura MT, Gelardi M, D'Amato A, et al. *Clinical and cytologic characteristics of allergic rhinitis in elderly patients*. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:141–4.
4. Mathur SK. *Allergy and asthma in the elderly*. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:587–595
5. Cambier J. *Immunosenescence: a problem of lymphopoiesis, homeostasis, micro-environment, and signaling*. *Immunol Rev* 2005;205:5–6.
6. Weksler ME, Szabo P. *The effect of age on the B-cell repertoire*. *J Clin Immunol.* 2000;20:240–9.
7. Cardona V, Guilarte M, Luengo O, et al. *Allergic disease in the elderly*. *Clin Exp Allergy*, 1:1–11 (2011).
8. Bauchau V, Durham SR. *Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe*. *Eur Respir J.* 2004, 24: 758–64
9. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, et al. *Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know*. *World Allergy Organ J.* 2014;7:8.
10. Townley RG. *Antiallergic properties of the second-generation H1 antihistamines during the early and late reactions to antigen*. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:720–725.
11. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al. *Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study*. *Respiratory Medicine (2014)* 108, 1091–99
12. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R, et al. *Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma*. *Chest* 2013;144(6):1788–94.
13. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, et al. *Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly*. *Clin Mol Allergy.* 2015;13:7.
14. Lockey RF, Turkeltaub PC, Baird Warren IA et al. *The Hymenoptera venom study I, 1979–1982: demographics and history sting data*. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(3 Pt 1):370–381.
15. Abid A, Malone MA, Curci K. *Mastocytosis*. *Prim Care.* 2016 Sep;43(3):505–18. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.007.PMID: 27545739.
16. Oliver Pfaar, Ioana Agache, Frédéric de Blay, et al. *Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond*. *Allergy.* 2019; 74(Suppl 108):3–25
17. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. *International Consensus on Allergen Immunotherapy: mechanisms, standardization, and*



Bibliografia

- pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:358-368
18. Armentia A, Fernandez A, Tapias JA, et al. Immunotherapy with allergic extracts in geriatric patients: evaluation of effectiveness and safety. *Allergol Immunopathol.* 1995;21:193-196.
- 19.-Eidelman F, Darxentas N. Efficacy of allergy immunotherapy in the elderly. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:s313
20. Asero R. Efficacy of Injection Immunotherapy with Ragweed and Birch Pollen in Elderly Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;135:332-335
21. Marogna M, Bruno ME, Massolo A, et al. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease in elderly patients: a retrospective study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2008;40:22-9
22. Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, et al. Allergen-specific immunotherapy in patients 55 years and older: results and review of literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013;17:375-9.
23. Bozek A, Ignasiak B, Filipowska B, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2012;43:242-248.
24. Bozek A, Starczewska-Dymek L, Jarzab J. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy for house dust mites in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119 (2017) 77-82
25. Bozek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szolysek B, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014; 28(5):423-7.
26. Bozek A, J kalski M, Jonska-Golus M, et al. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy to grass pollen. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(12):2842-2847
27. Bozek A, Krzysztof Kolodziejczyk K, Krajewska-Wojtys A, et al. Pre-seasonal, subcutaneous immunotherapy: a double-blinded, placebo-controlled study in elderly patients with an allergy to grass. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb;116(2):156-61.
28. Bozek A, Cudak A, Canonica GW. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020 Jul 1;41(4):271-277.
29. Kim JH, Lee JH, Ye YM, et al. Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy in Elderly Rhinitis Patients Sensitized to House Dust Mites. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018 Nov;10(6):675-685.
30. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70:897-909
31. Larenas-Linnemann DE, Hauswirth DW, Calabria CW, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(5):112-22.
32. Wöhrl S, Kinaciyan T, Jalili A, et al. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 313- 319.
33. Bozek A, Kozłowska R, Jarzab J. The Safety of Specific Immunotherapy for Patients Allergic to House-Dust Mites and Pollen in Relation to the Development of Neoplasia and Autoimmune Disease: A Long-Term, Observational Case-Control Study. *International Archives of Allergy and Immunology.* Vol.163, No. 4, Maggio 2014
34. Kivity S, Yarchovsky J. Relapsing anaphylaxis to bee sting in a patient treated with beta blocker and Ca blocker. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 669- 670
35. Hiatt WR, Wolfel EE, Stoll S, et al. Beta 2 adrenergic blockade evaluated with epinephrine after placebo, atenolol, and nadolol. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:2-6.
36. Muller UR, Haeberli G. Use of beta blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-610.
37. Tunon de Lara JM, Villanueva P, Marcos M, et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340: 908.
38. Hermann K, Ring J. The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 762- 769.
39. Ruëff F, Vos B, Elberink JO, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 736- 746.
40. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, et al. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):413-9.



RECENSIONI

I pollini o il particolato atmosferico possono veicolare il SARS-CoV-2?

Dunker et al.

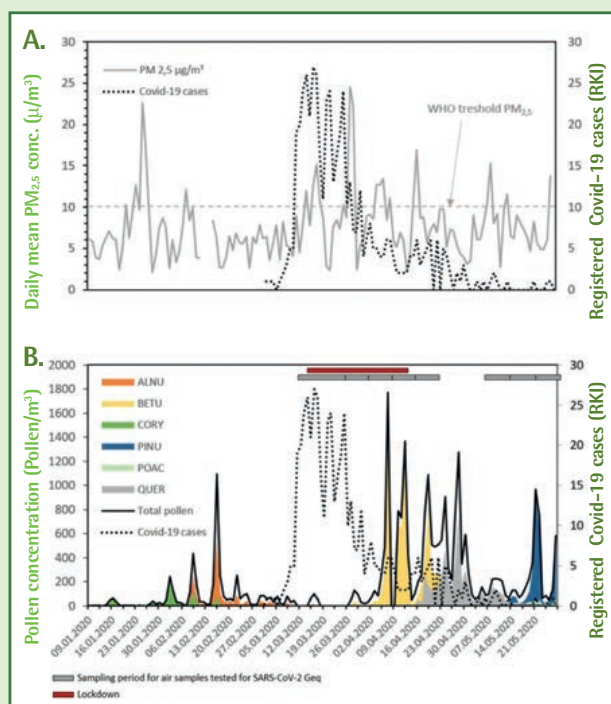
No SARS-CoV-2 detected in air samples (pollen and particulate matter) in Leipzig during the first spread.

Sci Total Environ. 2021;755(Pt 1):142881.
doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.142881.

La prima fase della pandemia di Covid-19 (CoronaVirus Disease 19), o malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), ha colpito l'Europa nei primi mesi del 2020, proprio durante la stagione pollinica. Alcuni studi suggeriscono un possibile nesso tra la diffusione del coronavirus e il polline, visto che il polline potrebbe veicolare il virus o, indirettamente, interferire con l'immunità antivirale (1). Anche l'inquinamento atmosferico potrebbe giocare un ruolo nella diffusione, suscettibilità e severità della malattia e RNA del virus è stato rilevato sul particolato atmosferico (particulate matter, PM) (2). Partendo da queste osservazioni, un gruppo di ricercatori di Lipsia (Leipzig, città tedesca con circa 600000 abitanti) ha condotto uno studio per verificare se effettivamente SARS-CoV-2 si leghi al polline o particolato aerodisperso e se l'eventuale complesso sia infettivo. A questo scopo, Dunker e colleghi hanno condotto una serie di campionamenti e analisi dell'aria mediante un campionario volumetrico di pollini (di tipo Hirst), un campionario di particelle aerodisperse di tipo a ciclone, e un rilevatore di polveri sottili, posizionati sul tetto dell'ospedale universitario di Lipsia (University of Leipzig Medical Center) nel centro della città. Sono stati eseguiti diversi campionamenti, il primo per 15 giorni (11-26 marzo 2020) e i successivi della durata di 7 giorni (fino al 28 maggio 2020). In parallelo, i ricercatori hanno analizzato sia il polline fresco di Betulla bianca (*Betula pendula*), Quercia comune (*Quercus robur*) e Carpino nero (*Ostrya carpinifolia*), che i pollini di Betulla, Ontano nero (*Alnus glutinosa*) e Nocciolo (*Corylus avellana*) ad alto grado di purezza, reperibile in commercio. I campioni raccolti sono stati opportunamente processati per l'iso-

Figura 1

Casi di Covid-19 e concentrazioni di PM 2.5 (A) e di polline (B) a Lipsia, Germania



ALNU: *Alnus sp.*,
BETU: *Betula sp.*,
CORY: *Corylus sp.*,
PINU: *Pinus sp.*,
POAC: *Poaceae*,
QUER: *Quercus sp.*

Le barre grigie indicano il periodo di campionamento dell'aria e quella la rossa evidenzia la durata del lockdown a Lipsia.

(Da Dunker et al. 2021. *Sci Total Environ.* 755:142881).

lamento virale su coltura di cellule (linea cellulare Vero E6) e rilevazione degli effetti citopatici (CPE; i cambiamenti morfologici e strutturali della cellula infettata dal virus), e per saggi molecolari con RT-PCR Real Time per la rilevazione del virus nei campioni prima e dopo coltura su cellule (rispettivamente, campioni SARS-CoV-2 PCR giorno 0 e SARS-CoV-2 PCR giorno 8). Inoltre, il polline commerciale è stato incubato in vitro con SARS-CoV-2 e successivamente analizzato allo scopo di verificare la capacità del virus di legarsi al polline e la sua infettività. Per escludere la possi-



bilità di interferenze delle componenti ambientali con le analisi sul virus, sono stati anche analizzati dei campioni di aria ai quali è stato aggiunto SARS-CoV-2 (controlli positivi).

I dati relativi alle concentrazioni di particolato fine (PM 2.5) e di pollini nell'aria durante il periodo di campionamento, sono mostrati in Figura 1A insieme al numero di casi Covid-19 registrati a Lipsia nel periodo di studio. Quest'ultimo valore è risultato abbastanza limitato probabilmente anche grazie ad un lockdown attuato in tempi rapidi (barra rossa in Figura 1B). Per valutare le possibili correlazioni tra polline, PM 2.5 e casi Covid-19, i ricercatori hanno creato una matrice di correlazione che ha evidenziato una correlazione positiva tra il numero di casi Covid-19 e la concentrazione del solo polline di nocciolo. In nessuno dei campioni di aria raccolti, contenenti polline o particolato, sono stati rilevati i segni tipici di SARS-CoV-2, né mediante RT-PCR né tramite l'analisi degli effetti citopatici indotti dal virus sulle cellule Vero (è stato invece possibile rilevare il virus e CPE nei controlli positivi). Inoltre, anche l'analisi dei pollini raccolti dalle piante di betulla, quercia e carpino, così come di quello commerciale incubato in vitro con SARS-CoV-2, hanno dato risultati negativi.

Secondo questo studio, quindi, il particolato e i pollini campionati a Lipsia tra marzo e giugno 2020, non sembrano aver avuto un ruolo nel veicolare e trasmettere SARS-CoV-2. Tuttavia, come sottolineano gli stessi autori, dato il basso numero di casi di Covid-19 registrati a Lipsia (e immediatamente isolati), la carica virale nell'aria potrebbe essere stata bassa e il virus difficile da rilevare; inoltre sarebbe anche interessante analizzare campioni raccolti ad altezze minori in luoghi più affollati. Occorre tenere presente che in città con un tasso di infezione più alto e, allo stesso tempo, con un'elevata concentrazione di particolato aerodisperso, l'effetto potrebbe essere diverso. Infine, anche se non in grado di veicolare il virus, il polline e materiale particolato potrebbero comunque influenzare indirettamente la suscettibilità dell'organismo a SARS-CoV-2.



Bibliografia

1. Gilles et al., 2020. Pollen exposure weakens innate defense against respiratory viruses. *Allergy* 75 (3), 576-587.
2. Setti et al. SARS-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res.* 2020;188:109754.

E' efficace l'ITS sublinguale in soggetti affetti da RA per acari, con ipertrofia delle adenoidi?

Yu et al.

Efficacy of sublingual administration of *Dermatophagoides farinae* extract drops for treatment of pediatric allergic rhinitis accompanied by adenoid hypertrophy and improvement of immune function.

Med Sci Monit. 2019 Jan 11;25:333-340. doi: 10.12659/MSM.911982.

Le adenoidi costituiscono il principale componente dell'anello di Waldeyer, rappresentando un meccanismo naturale di difesa dell'organismo nei confronti di agenti esterni (per es. allergeni e microorganismi). Nei bambini il volume delle adenoidi aumenta con l'età raggiungendo un picco verso i 5-6 anni di età per poi iniziare un graduale declino verso gli 8-9 anni. La rinite allergica (RA) è una malattia infiammatoria cronica, non infettiva della mucosa nasale mediata dalla produzione di anticorpi IgE specifici a seguito della esposizione dei soggetti ad allergeni comunemente presenti nell'ambiente. La RA e una ipertrofia delle adenoidi sono malattie comuni nei bambini e spesso possono essere entrambe presenti causando sintomi clinici simili.

L'immunoterapia specifica (ITS) si è dimostrata efficace nel trattamento delle allergie respiratorie, promuovendo uno switch della risposta immunitaria dal tipo Th2 al tipo Th1, riducendo la produzione di anticorpi IgE e aumentando i livelli di anticorpi bloccanti, come gli anticorpi IgG4 e di interleuchina 10 (IL-10). In particolare la ITS per via sublinguale (SLIT) è ben accettata dai bambini poiché non richiede iniezioni e, dopo il trattamento iniziale, può essere continuata a domicilio.

In questo studio, Yu e colleghi hanno condotto un'analisi retrospettiva dei dati clinici di 102 bambini affetti da RA agli acari e con una ipertrofia delle adenoidi, valutando sia l'efficacia clinica della SLIT e il suo impatto sulle risposte immunitarie. Il gruppo di controllo era costituito da 50 bambini trattati con farmaci an-



Figura 1. Esemplari di *D. pteronyssinus*

tiallergici convenzionali (ebastina, 10 mg al giorno per via orale e levocabastina, spray nasale). Ai soggetti del gruppo SLIT sono state somministrate per via sublinguale gocce di estratto standardizzato di acaro *D. farinae* (Zhejiang Wolvo Pharma Technologies Inc.) secondo un dosaggio che prevedeva l'uso di 4 soluzioni a concentrazioni crescenti di allergeni (per i dettagli si veda il lavoro originale); la terapia per entrambi i gruppi è proseguita per 15 mesi, durante i quali sono state monitorate le condizioni fisiche dei pazienti.

Sono stati assegnati ai pazienti dei punteggi relativi ai sintomi e ad eventuali altri medicinali ricevuti e sono stati calcolati il tasso di miglioramento (rapporto in percentuale tra la differenza tra punteggio totale prima e dopo il trattamento e punteggio totale prima del trattamento) e quello di efficacia totale (percentuale di casi con miglioramento dopo trattamento). Prima e dopo il trattamento è stata effettuata la conta degli eosinofili nel sangue periferico e sono stati misurati i livelli di anticorpi IgE specifiche e totali, di IgG4, di interleuchina 2 (IL-2) e interleuchina 6 (IL-6) mediante saggi ELISA.

Il trattamento ha indotto una riduzione significativa dei sintomi e del medication score in entrambi i gruppi, con una riduzione maggiore e statisticamente significativa nel gruppo SLIT rispetto a quello di controllo ($p < 0.05$). Il tasso totale di efficacia del trattamento nel gruppo SLIT è stato del 98% (eccellente in 49 casi, efficace in 2 e inefficace solo in 1 caso), mentre nei controlli era significativamente più basso, 86% (eccellente in 29 casi, efficace in 14 e inefficace in 7; $p < 0.05$). Dopo il trattamento si è osservata una riduzione significativa della conta degli eosinofili, dei livelli di IgE (specifiche e totali) e di IL-6 in entrambi i gruppi, con una riduzione maggiore e statisticamente significativa nel grup-

po SLIT rispetto al controllo. In aggiunta, dopo il trattamento i livelli di IgG4 e quelli di IL-2 sono aumentati sia in controlli che gruppo SLIT con un incremento maggiore, e statisticamente significativo, nel gruppo SLIT rispetto al controllo.

I risultati dello studio suggeriscono che la SLIT con estratto di acari di *Df.* è in grado di migliorare i sintomi clinici della RA da acari nei pazienti pediatrici con ipertrofia delle adenoidi, indurre anticorpi bloccanti e ripristinare l'equilibrio Th1/Th2 mediante una regolazione delle citochine IL-2 e IL-6

Ormoni sessuali ed asma

Cephus JY et al.

Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammations.

Cell Reports 2017;21(9):2487-2499.

L'asma è una patologia caratterizzata da un'inflammatione, solitamente cronica, delle vie respiratorie. Si stima che più di 300 milioni di persone in tutto il mondo ne siano affette e da adulti è più frequente nelle donne che negli uomini, suggerendo un ruolo degli ormoni sessuali nella sua patogenesi. Il lavoro di Cephus et al. analizza nel dettaglio l'effetto degli ormoni sessuali su un particolare tipo di cellule del sistema immunitario innato, le cellule linfoidi innate del gruppo 2 (ILC2) il cui numero sembra aumentare nei soggetti asmatici. (Tali cellule sono state oggetto dell'articolo del Prof. Cosmi pubblicato su questo numero). Le ILC sono importanti per l'innesco delle risposte infiammatorie, esprimono i marker di superficie CD25 (componente del recettore per l'interleuchina-2, IL-2R) e CD127 (componente di IL-7R), e si possono dividere in tre gruppi principali (gruppo 1, 2 e 3) in base alle loro funzioni effettrici ed ai requisiti trascrizionali. Le ILC2, oggetto dello studio, producono citochine e hanno funzioni effettrici simili alle cellule adattative CD4+ Th2, e si ritiene giochino un ruolo centrale nella propagazione della risposta allergica e nell'asma; le ILC2 sono attivate dalle citochine IL-33, TSLP (linfopoietina timica stromale) e/o da IL-25, che portano a un aumento dell'espressione di alcuni



fattori di trascrizione (Gata3 e Rora) e alla produzione di citochine come IL-5 (indispensabile per l'infiltrazione di eosinofili nelle vie aeree) e IL-13 (importante per l'aumento dell'iperreattività delle vie aeree e la produzione di muco). Gli autori hanno preso in considerazione individui con asma (da moderato a severo) e soggetti sani in età riproduttiva (18-45 anni), osservando un aumento delle ILC2 circolanti nei pazienti asmatici (6 donne e 7 uomini) rispetto ai controlli sani (4 donne e 4 uomini), con livelli di ILC2 maggiori nelle donne asmatiche che negli uomini asmatici.

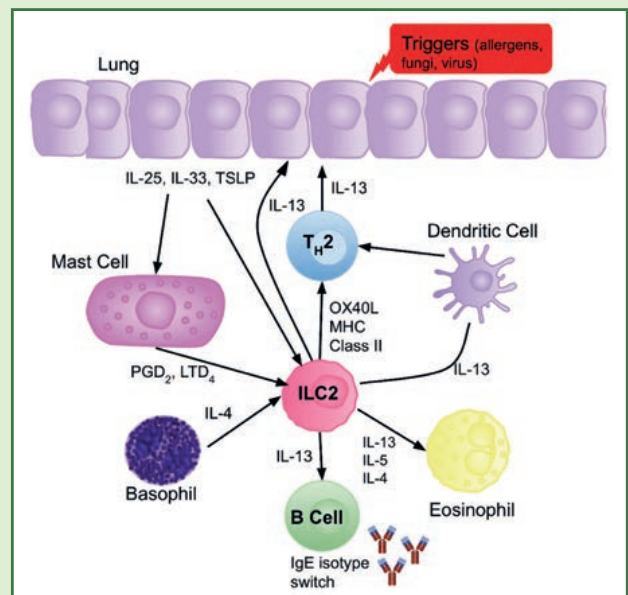
Hanno poi condotto studi su topi adulti e in età prepuberale (< 4 settimane), dimostrando che le femmine adulte avevano un numero di ILC2 nei polmoni maggiore sia rispetto ai maschi adulti sia rispetto ai topi giovani di entrambi i sessi. Hanno inoltre osservato un aumento della capacità proliferativa delle ILC2 di femmine adulte rispetto a quelle di maschi adulti che risultava mediata dalla via di attivazione di IL-2. Per analizzare più in dettaglio il ruolo giocato dagli ormoni sessuali in queste differenze, hanno utilizzato topi maschi gonadectomizzati a cui hanno poi somministrato ormoni (5 α -diidrotosterone, 5 α -DHT; 17 β -estradiolo, 17 β -E2; progesterone, P4, o una combinazione di 17 β -E2 e P4) o solo veicolo, per 3 settimane mediante impianto sottocutaneo a lento rilascio. Il solo veicolo è stato impiantato anche a topi maschi e femmine sham-operated (SO, sottoposti a procedure chirurgiche ma senza rimozione delle gonadi) con normali livelli ormonali. Le analisi hanno mostrato che il 5 α -DHT riduceva il numero di cellule ILC nei polmoni e regolava negativamente i livelli di IL-5 e IL-13 e l'espressione di mRNA di Ror α nelle ILC2 del polmone, mentre non sembrava avere effetto sull'espressione di mRNA di Gata3, che risultava invece aumentare con n17 β -E2 e P4.

Come modello per l'infiammazione delle vie aeree, hanno trattato topi wild-type (WT) con un estratto di *Alternaria alternata* per quattro giorni consecutivi, alla fine dei quali hanno osservato che i livelli di IL-5 e IL-13 nei polmoni, maggiori rispetto ai controlli (esposti a solo PBS), erano significativamente più elevati nelle femmine che nei maschi. Ulteriori indagini su topi maschi e femmine gonadectomizzati e SO esposti all'estratto di *Alternaria*, hanno messo in evidenza che il testosterone regolava negativamente le ILC2 nei polmoni, i livelli di ILC2 esprimenti ST2 (componente del recettore per IL-33), e la produzione di IL-5 e IL-13 da parte delle ILC2, mentre gli ormoni ovarici inducevano un aumento del rilascio di IL-5 da parte delle ILC2 polmonari. In accordo con questi dati, l'a-

nalisi del liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) ha evidenziato una diminuzione degli eosinofili nei maschi SO e un loro aumento nelle femmine SO. Sia i livelli di IL-33 nel BAL, sia di TSLP nei polmoni di topi esposti ad *Alternaria* erano ridotti in modo significativo nei maschi SO rispetto a femmine SO e maschi gonadectomizzati. Questi dati suggeriscono, nel complesso, un ruolo del testosterone nel ridurre l'infiammazione delle vie aeree indotta da *Alternaria*.

In conclusione, questo studio dimostra che il numero di ILC2 è aumentato nelle donne con asma rispetto agli uomini con asma e che, come osservato nei modelli animali, il testosterone regola negativamente la proliferazione ILC2 e l'espressione delle citochine, così come l'infiammazione allergica delle vie aeree mediata da ILC2. Definire il ruolo degli ormoni sessuali sulle ILC2 è importante anche per sviluppare nuove strategie terapeutiche per l'asma e altre malattie mediate da queste cellule.

Figura 1 ILC presenti nei polmoni dei pazienti con asma, citochine effettrici e cellule coinvolte nel contribuire alla fisiopatologia del disturbo, promuovendo una risposta immunitaria Th2



(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ILCs_in_Asthma_6_PNG_-_FINAL.png).

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



Qualità del respiro, qualità della vita.

Lofarma è l'azienda farmaceutica leader nella diagnosi e nel trattamento delle **malattie respiratorie allergiche**. Da oltre 75 anni studia, produce e commercializza diagnostici per le allergie e immunoterapie specifiche, rivolgendosi alla classe medica specialistica che opera sia in strutture private che pubbliche. L'investimento continuo in ricerca e sviluppo permette all'azienda di **trattare in modo innovativo la quasi totalità delle malattie respiratorie di natura allergica**.

Lofarma, **fondata a Milano nel 1945**, è presente anche a livello internazionale in Portogallo, Germania, Spagna, Corea del Sud, Albania, Grecia, Ungheria, Messico, Russia e Mongolia.

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