

ISSN 2038-2553

Anno 39 - 2020 • Volume 38, n. 2

# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

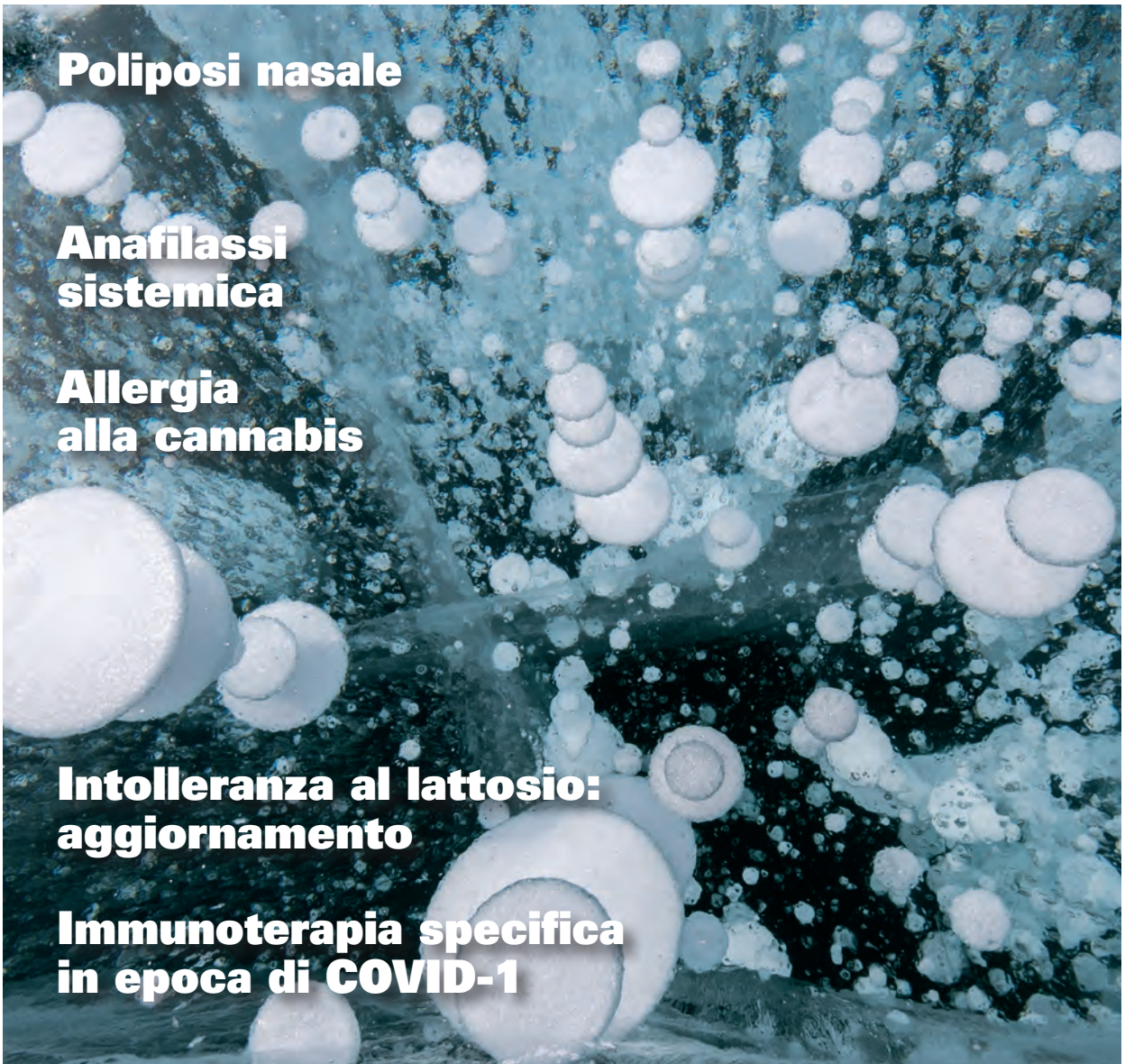
**Poliposi nasale**

**Anafilassi  
sistemica**

**Allergia  
alla cannabis**

**Intolleranza al lattosio:  
aggiornamento**

**Immunoterapia specifica  
in epoca di COVID-1**



# **N**OTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 39, 2020 - Volume 38, n. 2

DIRETTORE RESPONSABILE  
Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO  
Maura Fattorini

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

**75** Lofarma  
RESPIRARE È VIVERE

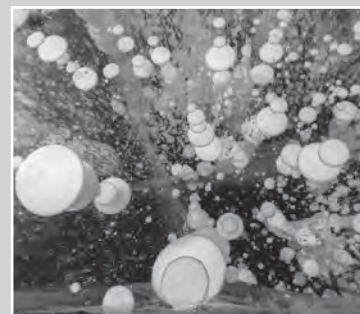
## AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

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

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

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

In copertina:  
*agglomerati sferoidali congelati  
di metano*



L'immagine sembra ricordare delle perle rare ovvero delle meravigliose bolle di sapone; in realtà sono degli agglomerati sferoidali congelati di metano, un gas serra con un potenziale di riscaldamento globale assai superiore alla CO<sub>2</sub>. Questo metano che è rimasto intrappolato da decine di migliaia di anni nel cosiddetto permafrost (strati di terreno costituito da materiale organico sedimentato e permanentemente ghiacciato) sta fuoriuscendo dallo stesso (per es. quello del Mar Glaciale Artico) ed entrare nella atmosfera terrestre. Quando si parla di riscaldamento globale ci vengono in mente gli orsi polari ovvero lo scioglimento dei ghiacciai (come ho sottolineato nell'editoriale del numero precedente del Notiziario). Da qualche anno però gli scienziati stanno prestando sempre più attenzione ad un'altra conseguenza dell'innalzamento delle temperature, e cioè lo scioglimento del permafrost. Le emissioni di gas che come conseguenza si libererebbero nell'atmosfera potrebbero contribuire non poco al global warming . Per ora una buona notizia è che questo fenomeno rimane confinato ad alcune aree e le emissioni di metano sono ancora limitate ma si ipotizza che entro il 2100 tali emissioni potrebbero aumentare pericolosamente, a meno che i governi non si decidano ad attuare concrete ed efficaci politiche ambientali in grado di ridurre l'innalzamento della temperatura del globo terrestre.



# SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 39 - 2020 - Volume 38, n. 2

## EDITORIALE

50

*Gianni Mistrello*



## AGGIORNAMENTI

### **Poliposi nasale**

52

*Matteo Gelardi*

### **Anafilassi sistemica**

58

*Aikaterini Detoraki*

### **Allergia alla cannabis**

70

*Danilo Villalta*

### **Intolleranza al lattosio: aggiornamento**

74

*Paola Minale, Elisa Proietti*



## SHORT REPORT

### **Immunoterapia specifica in epoca di COVID-1**

85

*Enrico Compalati*



## RECENSIONI

*Gianni Mistrello*

### **Microbiota polmonare e suo ruolo in condizioni fisiologiche ovvero patologiche (asma)**

89

*Mathieu et al.*

### **Effetti collaterali nei bambini sottoposti a trapianto d'organo**

91

*Marcus et al.*

### **L'immunoterapia specifica e cellule T regolatorie follicolari nei pazienti con rinite allergica**

93

*Yao Y et al.*

### **Efficacia diagnostica di due diversi prick pesca**

94

*Asero R. et al.*



## EDITORIALE

a cura di  
Gianni Mistrello

**L'**anno che si sta per chiudere ha portato alla ribalta, se mai ce ne fosse stato bisogno, l'esistenza dei virus e quanto essi possono influire pesantemente sulla nostra salute. In questo senso il "virus con la corona" (Covid-19) ha assunto il ruolo di protagonista assoluto in termini negativi. Un altro evento di tutt'altro

significato e probabilmente avvenuto non a caso, ha visto come protagonista un altro virus che in qualche modo può essere considerato un caso esemplare a cui ispirarsi nella lotta contro la minaccia mondiale rappresentata dal Covid. Mi riferisco al Nobel per la Medicina, assegnato quest'anno ai tre scienziati H.J. Alter, M. Houghton e C.M. Rice (foto) che hanno contribuito alla scoperta (in tempi decisamente più lunghi di quanto avvenuto per il Covid, vista la limitatezza degli investimenti) del virus dell'epatite C\* che in termini di mortalità è quasi paragonabile al Covid. Infatti secondo l'OMS circa 70 milioni di persone a livello globale sono affette da epatite C e circa 500.000 di essi muoiono ogni anno per le sue conseguenze. Prima di questa scoperta si conoscevano i virus dell'epatite A e B, ma rimanevano senza spiegazione una buona parte delle epatiti croniche trasmesse attraverso le trasfusioni di sangue. Grazie alla scoperta di questa tipologia di epatite si sono potuti sviluppare e sono oggi disponibili, specifici esami del sangue in grado di verificare la presenza del virus in questione, in questo modo evitando il rischio della sua trasmissione nel corso di trasfusioni di sangue. Non solo, il loro lavoro ha anche permesso di sviluppare dei farmaci antivirali specifici, grazie ai quali la malattia può oggi essere curata e potrebbe in futuro, con lo sviluppo di appropriati vaccini, essere sradicata. E' quello che si spera possa succedere anche nei confronti del virus Covid-19.

In questo scenario non poteva mancare in questo numero del Notiziario un contributo (short article) che avesse come oggetto il Covid-19, in questo caso però con uno specifico riferimento alla gestione dei pazienti allergici in tempo di Covid. Ne tratta con la consueta chiarezza il Dr. Compalati, Responsabile della Direzione Medica di Lofarma. L'autore in più punti sottolinea l'importanza, per i pazienti affetti da sintomi tipici delle allergie respiratorie ma asintomatici nei confronti del Covid, di continuare ad assumere le terapie controller,

inclusa la immunoterapia (ITS), evitando in questo modo le conseguenze di una interruzione del trattamento che potrebbe peggiorare la loro condizione. Dopo una serie di osservazioni molto interessanti sull'ipotesi che l'ITS, diminuendo le risposte Th2, possa contribuire a restaurare una risposta antivirale compromessa dall'infiammazione allergica, l'autore conclude con una raccomandazione pratica. In particolare viene suggerita un'opzione in grado di consentire ai pazienti allergici in corso di ITS iniettiva sia di superare le restrizioni logistiche che in tempo di Covid potrebbero impedire loro l'accesso ai servizi allergologici, e allo stesso tempo mantenere la continuità terapeutica. L'opzione consiste nell'effettuare una transizione temporanea o permanente dall'ITS iniettiva a quella sublinguale con il vantaggio che quest'ultima, in virtù della sua efficacia e in particolare della sua sicurezza, può essere autogestita dal paziente stesso senza quindi la necessità per il paziente di dover accedere ai centri medici di riferimento per le sedute di inoculo del vaccino.

In tempo di Covid alcuni sintomi come la perdita dell'olfatto, una riduzione della percezione dei sapori insieme ad una certa difficoltà a respirare potrebbero far nascere il dubbio, ai soggetti che li presentano, di essere stati contagiati dal virus. Per "fortuna" (si fa per dire) questi sintomi si manifestano anche nei soggetti affetti da poliposi nasale o meglio dalla Rinosinusite cronica con polipi nasali come precisa il Prof. Gelardi (Ass. Cattedra di Otorinolaringoiatria, Università di Foggia) nel suo brillante articolo sulla stessa. Dopo aver sottolineato come questa patologia infiammatoria abbia comunque un notevole impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, l'autore ne evidenzia le specificità in termini di sintomi e diagnosi, quest'ultima in grado di rilevarne facilmente la presenza. A dispetto di tutto questo, continua l'autore, il trattamento terapeutico rimane ancora oggi una sfida per l'otorinolaringoiatra a causa delle limitate conoscenze della sua eziologia e della elevata frequenza delle recidive. L'introduzione delle tecniche citologiche ha però recentemente consentito di migliorare notevolmente le conoscenze sulla malattia e in particolare ha messo in evidenza l'esistenza di diversi fenotipi della stessa. Sulla base della tipologia di infiltrato cellulare e della contemporanea presenza di una più comorbidità (asma, ASA, allergia) è possibile stabilire il carattere più o meno aggressivo



da sinistra: Alter M. J., Houghton M., Rice C. M.

della malattia (Grading Clinico-Citologico) e impostare quindi la più appropriata strategia terapeutica.

Si prosegue con il contributo della Dottoressa Detoraki (Dip. di Immunologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli) che fornisce ai lettori una sorta di “aggiornamento magistrale” sull’anafilassi sistemica. Come noto l’anafilassi sistemica è la manifestazione più rilevante e potenzialmente letale di una reazione allergica che si instaura come conseguenza della esposizione del soggetto a fattori scatenanti (trigger). I sintomi e i segni clinici di una anafilassi sistemica sono tipici e si evidenziano a carico di diversi organi come (cute, apparati respiratorio e cardiovascolare...) e possono portare ad una evoluzione fatale per collasso cardio vascolare o asfissia causata da edema laringeo. I trigger possono essere di origine ambientale (per es. pollini, acari...), alimentare, da veleno di imenotteri ovvero farmaci di vario tipo (antibiotici, Fans...), inclusi i farmaci biologici (chemioterapici, anticorpi monoclonali). L'autrice ci ricorda come una serie di co-fattori (per es. l'esercizio fisico) possono amplificare il rischio e la severità delle reazioni anafilattiche e come, sulla base di biomarcatori diagnostici, è possibile differenziarle, essendo la reazione di tipo I (quella mediata da IgE) la più nota. Successivamente l'articolo prende in considerazione le varie opzioni diagnostiche, evidenziandone le difficoltà e quelle terapeutiche, per poi concludersi sottolineando l'importanza di sottoporre tutti i pazienti trattati per anafilassi ad una valutazione allergologica da parte di uno specialista che, se necessario, possa prescrivere agli stessi una strategia terapeutica preventiva basata sull'impiego della adrenalina auto-iniettabile.

Un altro contributo ha come oggetto la cannabis o canapa. Come noto dalle sue infiorescenze essiccate è possibile ottenere la marijuana, usata diffusamente a partire dagli anni '70' per il suo effetto psicoattivo dovuto in particolare alla presenza del THC ovvero il delta-

9-tetraidrocannabinolo. L'autore, il Dr. Villalta immunologo e allergologo dell'Ospedale S. Maria degli Angeli di Pordenone, concentra però la sua attenzione non tanto sull'uso ricreativo o come avvenuto più recentemente sull'uso medico-salutistico della cannabis, ma sul potenziale rischio di sensibilizzazione allergica (per via respiratoria, cutanea o gastrointestinale) che la stessa potrebbe determinare. Gli studi al riguardo, seppur ridotti come numero, hanno evidenziato la presenza di una non specific Lipid Transfer Protein (nsLTP, Can s3) che sembrerebbe rappresentare l'allergene maggiore. L'autore conclude ipotizzando che a seguito di una uso sempre più frequente di prodotti alimentari come per esempio gli olii ricavati dai semi (ricchi di acidi linoleici) della Cannabis c'è da aspettarsi un incremento delle reazioni avverse su base allergica nei confronti della stessa.

Questo numero del Notiziario continua con un secondo articolo di aggiornamento avente come oggetto l'intolleranza al lattosio. Come noto questa patologia è causata da una deficienza della lattasi (da qui il termine ipolattasia), l'enzima in grado di scindere il lattosio in galattosio e glucosio, questi ultimi essenziali rispettivamente nella formazione delle strutture nervose del bambino e come substrato energetico primario dell'organismo. Le Autrici (la Dssa. Minale, nota allergologa ora libera professionista e la Dottoressa Proietti, dietista presso l'ASL 4, Liguria) dopo una panoramica molto puntuale sulla fisiopatologia ed epidemiologia della patologia, hanno concentrato la loro attenzione sui sintomi e sulle opzioni diagnostiche (Breath-test) in grado di rilevare la presenza della stessa. L'articolo prosegue poi sottolineando le differenze tra intolleranza al lattosio e allergia al latte e si conclude con diverse osservazioni su come l'uso alcuni regimi dietetici può essere di beneficio nei pazienti affetti da questa patologia.

*\*L'epatite è una infiammazione del fegato che può essere causata sia da virus che da altri fattori (abuso di alcool). Il virus dell'epatite C, come quello del suo parente, il virus dell'epatite B, ha la capacità di cronicizzarsi, condizione che può indurre nel soggetto infettato cirrosi e carcinoma epatico; questa forme di epatite si determinano a seguito del contatto diretto con il sangue ovvero con fluidi di qualcuno già infettato dal virus. Il virus dell'epatite A si sviluppa a seguito dell'ingestione di acqua o cibo avariati.*



# Poliposi nasale

Prof. Matteo Gelardi

Ass. Cattedra di Otorinolaringoiatria

Università di Foggia

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 2: 52-57

La poliposi nasale, meglio definita dal documento EPOS con il termine di “Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)” (1) è una patologia infiammatoria con un notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti affetti. A dispetto della semplicità della diagnosi, il suo trattamento rimane una sfida per l'otorinolaringoiatra a causa delle ancora scarse conoscenze sulla sua eziologia, il difficile controllo terapeutico e la fre-

quenza delle recidive.

Sono ancora poco numerosi gli studi che hanno valutato su larga scala l'incidenza della CRSwNP e la maggior parte di essi riportano percentuali che si aggirano tra il 2 e il 4%, con una prevalenza per il sesso maschile (2:1) ed un picco di incidenza tra i 45 e i 65 anni (2-3).

L'eziologia della CRSwNP rimane ancora sconosciuta sebbene siano ben note le associazioni con asma e sensibilità

all'aspirina. Alcuni studi su ampia scala, su pazienti affetti da CRSwNP, mostrano un'incidenza di asma tra il 20% e il 70% (4) mentre circa il 7% dei pazienti asmatici è affetto da poliposi nasale con una più alta incidenza (13%) nei soggetti con asma associata a rinite non allergica (5).

Dal punto di vista sintomatologico, in base alla grandezza e alla sede delle formazioni polipoidi, il paziente presenterà: ostruzione nasale, ipo-anosmia, ipo-ageusia, rinorrea, starnutazione, algie faciali ecc.

Un sottogruppo di pazienti (10%) è affetto dalla “triade di Samter” o “sindrome di Widal” caratterizzata da sensibilità all'aspirina, poliposi nasale e asma; circa il 15% di essi sono solo ASA sensibili (6).

Storicamente è stato affermato che l'allergia predispone alla poliposi nasale essendo alcuni sintomi comuni ad entrambe le patologie, accompagnate da ipereosinofilia nasale e a volte sistemica. Tuttavia, studi epidemiologici hanno dimostrato una bassa correlazione tra allergia e CRSwNP riscontrata solo nell'1-2% dei pazienti (skin prick test

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- Poliposi nasale • Grading clinico-citologico • Indice prognostico di recidiva
- Terapia di precisione

*La poliposi nasale, meglio definita con il termine di “Rinosinusite cronica con polipi nasali (CRSwNP)” è una patologia infiammatoria che influenza negativamente la qualità della vita dei pazienti affetti. A dispetto della semplicità della diagnosi, il suo trattamento rimane una sfida a causa delle ancora scarse conoscenze sulla sua eziologia, il difficile controllo terapeutico e la frequenza delle recidive. L'incidenza si aggira tra il 2 e il 4%, con una prevalenza per il sesso maschile (2:1) ed un picco tra i 45 e i 65 anni. L'eziologia della CRSwNP rimane ancora sconosciuta. Grazie all'utilizzo del “Grading Clinico citologico” (GCC) è possibile fenotipizzare la CRSwNP e programmare una precisa strategia terapeutica al fine di ridurre l'incidenza delle recidive e il ricorso al trattamento chirurgico. Il “Counseling” al paziente che deve essere effettuato sin dalla diagnosi, indispensabile a garantire l'aderenza al programma terapeutico.*



positivi) (7).

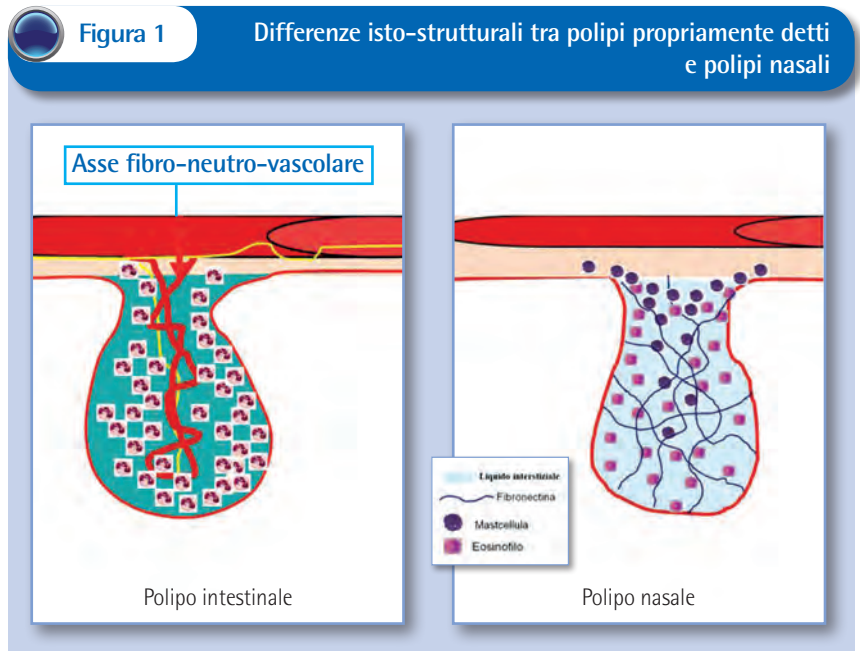
Ritornando all'eziopatogenesi della poliposi nasale, nel corso dell'ultimo secolo, sono state proposte numerose teorie, (rottura epiteliale, micotica, superantigene ecc...) attualmente ancora dibattute; quello che è certo è che molte informazioni possono essere ricavate partendo dagli aspetti isto-citologici delle formazioni polipoidi.

E' bene precisare che i polipi nasali, sebbene dal punto di vista macroscopico siano molto simili ai polipi di altri distretti corporei (gastrici, intestinali, ecc.), dal punto di vista istologico presentano caratteristiche diverse. Infatti, le polipi naso-sinusal non presentano al loro interno l'asse fibro-neuro-vascolare (Figura 1) tipica delle formazioni polipoidi propriamente detti (8).

Questo spiega perché i polipi "extra nasali" raramente recidivano nella stessa sede di exeresi a differenza di quelli nasali.

I polipi nasali sono principalmente costituiti da liquido interstiziale, fibronectina e infiltrato cellulare (eosinofili, mastcellule, linfociti e neutrofili).

Per quanto riguarda gli aspetti istologici, non vi sono caratteristiche patognomoniche. Vengono descritti segni di atrofia o metaplasia squamosa associata a riduzione dell'apparato ciliare, membrana basale discontinua ed ispessita e un infiltrato a prevalenza eosinofila. A conferma di ciò, i referti istologici riportano quasi sempre la stessa dizione: "Neoformazioni benigne polipoidi della mucosa nasale con stroma edematoso, infiltrazione flogistica linfoplasmacellulare ed eosinofilia (polipi infiammatori)".



In un nostro studio del 2009 (9) evidenziammo che a parità di istologie corrispondevano differenti quadri citologici. In particolare, se dal punto di vista istologico i polipi nasali sembravano essere tutti simili tra loro, sul piano citologico presentavano aspetti microscopici diversi. Su 144 casi esaminati, il 62% presentava una tipologia eosinofila, il 32% una forma eosinofilo-mastocitaria, il 4% mastocitaria e soltanto il 2% a cellularità neutrofila (Figura 2).

Inoltre, in uno studio successivo, (10) rilevammo una diretta correlazione tra gravità della patologia poliposica e il tipo di citologia presente, specie se associata a determinate co-morbilità (asma, ASA sensibilità, allergia). Integrando tali dati fu possibile estrapolare un vero

e proprio grading, chiamato "Grading Clinico-Citologico" (GCC) (Figura 3), suddiviso in base ad un determinato punteggio in: basso (da 1 a 3); medio (da 4 a 6); alto ( $\geq 7$ ).

Oggi, grazie anche a recenti studi, sappiamo che i tre grading sono percentualmente così suddivisi: 26.5 % a basso, 46.3% a medio e 27.2 % ad alto grading (11).

Alla luce di quanto su riportato potremmo dire che le CRSwNP non sono tutte uguali, ma ognuna di esse ha una propria "carta d'identità", scientificamente definito "fenotipo", all'interno della quale possiamo riconoscere non soltanto gli aspetti endoscopici delle formazioni, ma principalmente la vera "impronta digitale" rappresentata dal suo infiltrato cellulare che, assieme alla

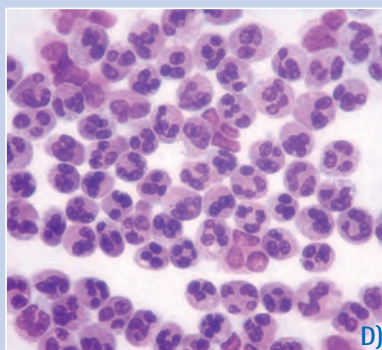
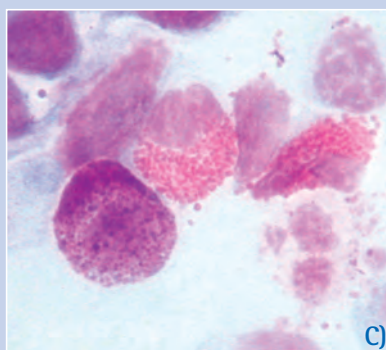
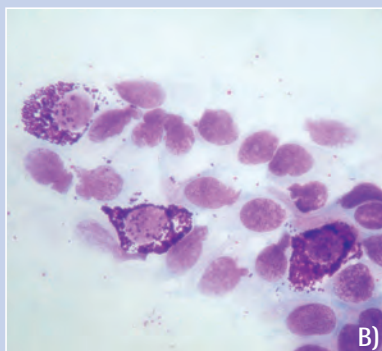
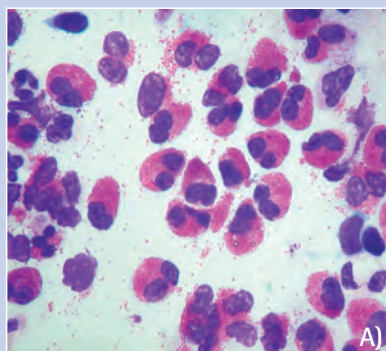


Figura 2

Differenze citologiche nella poliposi nasale:

A) eosinofila; B) mastocitaria;

C) eosinofilo-mastocitaria; D) neutrofila



presenza di una o più co-morbilità, caratterizzeranno il comportamento più o meno aggressivo della malattia, indicato come: "Indice Prognostico di Recidiva (IPR)" (10).

A tal riguardo, uno dei problemi più annosi legati alla poliposi nasale, è rappresentato dall'alta percentuale di recidiva, nonostante i progressi della tecnica chirurgica e della terapia. Hopkins e coll (12) hanno descritto un 4% di recidiva a 12 mesi che arriva all'11% a 36 mesi;

Masterson e coll. (13) riportano una percentuale più alta (12,3%), mentre nell'EPOS del 2012 è riportata una percentuale di recidiva compresa tra il 4 e il 60% con una media di 20%. (1) Questa ampia variabilità di recidiva è legata alla variabilità del "GCC" dei diversi pazienti, mai ricercato negli studi effettuati nel passato, ma evidentemente presente. D'altronde, la stessa variabilità di comportamento della poliposi nasale (8-91,6%) è stata anche da noi rison-

trata nel gruppo di pazienti non aderenti alla terapia.

Pertanto, sempre partendo dalla fenotipizzazione della CRSwNP è oggi possibile stilare una strategia terapeutica (Figura 4), (14) utilizzando un approccio combinato ed integrato, per gradi di severità, simile a quello dettato dalle linee guida ARIA (<http://www.progetto-aria.it/>) per la rinite allergica e GINA (<http://ginasma.it/>) per l'asma bronchiale.

Questo nostro approccio ci ha permesso, pur condividendo le indicazioni della letteratura internazionale, di trattare i pazienti con basso GCC con la sola terapia corticosteroidica topica e di associare la terapia corticosteroidica sistemica soltanto nei pazienti con GCC più alto (>4), indicando posologie e durata del trattamento di gran lunga inferiori rispetto a quelle riportate in letteratura. In pratica, per quanto concerne la terapia corticosteroidica, nei pazienti con GCC "intermedio", sono stati somministrati non più di 75 mg di Prednisone nell'unica settimana di terapia mensile, per arrivare nel gruppo GCC "elevato" ad un massimo di 120 mg di Prednisone, sempre nell'unica settimana del mese, ben lontani dai dosaggi indicati da Hissaria (50 mg/die per 2 settimane, per un totale di 700mg) (15), Vaidyanathan (25 mg /die per 2 settimane, per un totale di 350mg) (16), Alobid (170 mg di prednisone in 1 settimana)(17). Tale approccio ci ha permesso di avere una maggiore aderenza da parte dei pazienti, specie nei soggetti a rischio di comorbilità (diabete, ipertensione, glaucoma, gastriti ecc), e grazie all'elevata





compliance dei pazienti, da noi istruiti alla conoscenza e al “management” della loro patologia, si è potuto ridurre al minimo il ricorso all’intervento chirurgico FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery).

E’ di fondamentale importanza il ruolo del corticosteroide topico, ma in particolar modo di quello sistemico, nel ridurre l’infiltrato eosinofilo-mastocitario. Infatti è dimostrato come sia proprio la presenza di entrambe le tipologie cellulari (eosinofili e mastocellule) la vera determinante dell’aumento del GCC, oltre alla presenza di co-morbilità. (10) Nel gruppo di pazienti a basso GCC, il 92% dei pazienti trattati non ha avuto peggioramento nel grado di poliposi e nessun paziente è stato inviato all’intervento chirurgico, contro il 6% del gruppo controllo. Sempre nel gruppo di studio, degli 83 pazienti del gruppo a GCC intermedio, il 38% ha mantenuto un quadro clinico invariato, il 7% è migliorato con la terapia ma solo il 6,5% dei pazienti ha necessitato dell’intervento chirurgico, contro il 53% del gruppo controllo. Nel gruppo ad alto GCC, sebbene nessun paziente trattato ha avuto miglioramenti clinico-endoscopici, nel 40% di essi la patologia è stata controllata con la terapia cortisonica topica associata alla sistemica, intendendo per “controllata” la presenza di una sufficiente capacità ventilatoria nasale, l’assenza di complicanze ed una discreta qualità della vita. Solo il 9,5% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico (poliposi nasale ostruente e/o complicata, QoL compromessa), percentuale notevolmente inferiore al 91%

di pazienti inviati ad intervento, appartenente al Gruppo controllo. La percentuale di recidiva nel nostro campione di studio è stata pari al 5.3% a 5 anni.

La bassa percentuale di recidiva nel campione dei pazienti da noi trattati rispetto a quella riportata in letteratura, non può che confermare che per giungere alla “personalizzazione” del trattamento medico-chirurgico della CRSwNP bisogna preventivamente passare dalla “fenotipizzazione” della malattia.

Nell’ambito della gestione delle comorbilità occorre evidenziare ben due aspetti riguardanti la rinite allergica e dall’asma.

Per quanto concerne la rinite allergica, sebbene non sia responsabile dell’eziopatogenesi della CRSwNP, la sua coesistenza determina l’aumento del GCC e

di conseguenza dell’IPR. Per tale motivo diventa opportuno, così come è riportato nella Fig. 4, attuare tutte le strategie di prevenzione e cura, ed in particolar modo, qualora indicato, l’Immuno Terapia Specifica ITS, che come sappiamo rappresenta l’unica vera terapia eziopatogenetica (18). Mentre, per quanto riguarda l’asma, specie se grave e non controllata, oltre ai presidi terapeutici indicati dalle linee guida GINA, la terapia biologica trova indicazione sia per l’asma sia per la poliposi nasale (19-21). Infine, ma non meno importante, vi è l’approccio al paziente mediante il supporto del “Counseling”. In un nostro studio multicentrico (22), si è indagato sulla gestione clinico-terapeutica e del follow-up dei pazienti con CRSwNP. E’ emerso che la maggior parte dei pazienti

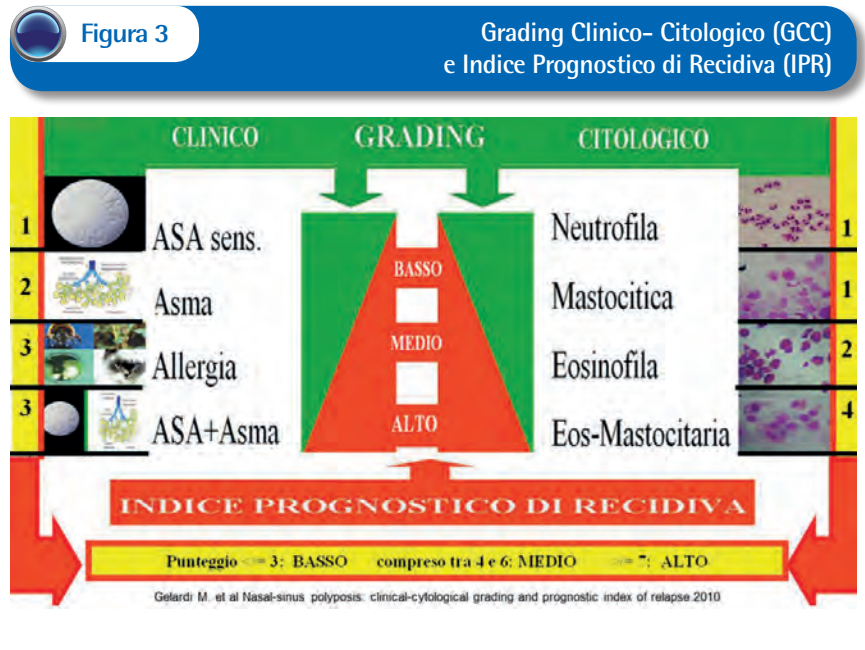
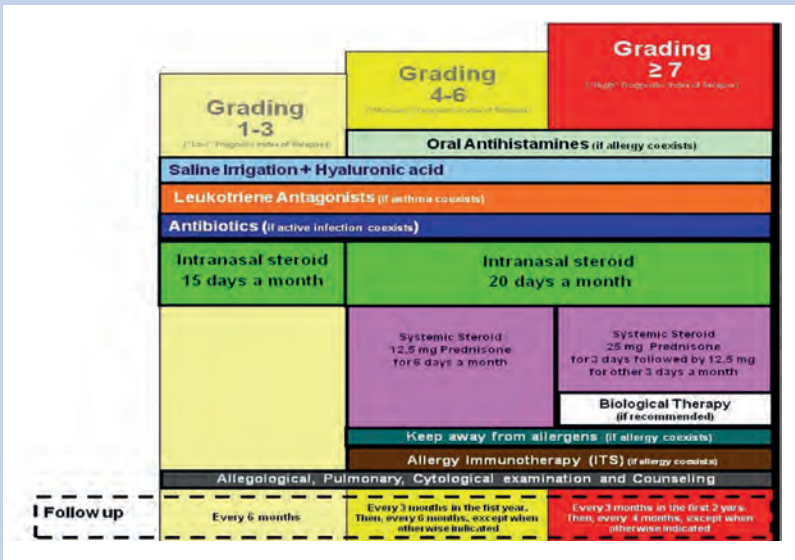




Figura 4

Strategia terapeutica correlato al GCC



tica della CRSwNP molto è stato fatto nell'ultimo ventennio, sia dal punto di vista diagnostico, grazie alle moderne tecnologie di imaging ed endoscopiche (Figura 5), sia dal punto di vista terapeutico con l'introduzione di nuovi approcci farmacologici.

Ulteriori studi sono necessari al fine di esplorare gli aspetti clinici e fisiopatologici che caratterizzano la CRSwNP, in modo che possano essere identificati nuovi biomarcatori e, di conseguenza, nuovi trattamenti in grado di migliorare questa malattia che, sino a non molti anni fa veniva male inquadrata sul piano clinico e male gestita sul piano terapeutico, lasciando sia medici non soddisfatti del loro operato, sia pazienti con aspettative profondamente diverse da quelle a loro prospettate.

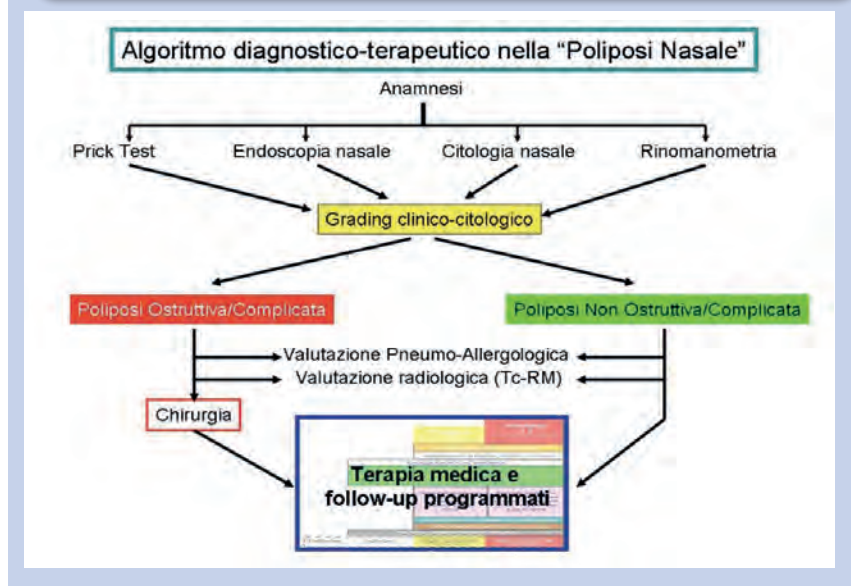
non erano soddisfatti del management della patologia. Il 30% degli specialisti ORL non informava sufficientemente i pazienti sulle caratteristiche specifiche della patologia poliposica, e soltanto il 29% dei pazienti seguiva le indicazioni al follow-up a lungo termine (oltre i 5 anni). Inoltre, al follow-up soltanto il 33% dei pazienti effettuava una indagine endoscopica, e, sebbene l'83% riferiva di continuare il trattamento medico dopo chirurgia, solo il 25% lo proseguiva a due anni dall'intervento chirurgico. Tutto questo va a motivare lo scarso grado di soddisfazione dei paziente, tanto che solo il 2% di essi ha riferito di essere molto soddisfatto riguardo alla gestione medica.

Pertanto, possiamo concludere dicendo che nella gestione clinico-terapeu-



Figura 5

Algoritmo diagnostico-terapeutico nella poliposi nasale





## Bibliografia

1. Fokkens WJ, Lund VJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012; 23:1-298.
2. Tan BK, Chandra RK, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131:1350-60.
3. Bachert C, Zhang L, Gevaert P - Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1431-40.
4. Bachert C, Zhang N, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 962-8.
5. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59:17-21.
6. Peters AT, Spector S, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:347-85.
7. Jamal A, Maran AG. Atopy and nasal polyposis. *J Laryngol Otol*; 1987; 101:355-8.
8. Cauna N, Manzetti GW, Hinderer KH, Swanson EW. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1972 Feb;81(1):41-58.
9. Gelardi M, Russo C, Fiorella ML, Fiorella R, Ciprandi G. Inflammatory cell types in nasal polyps. *Cytopathology.* 2010 Jun;21(3):201-3.
10. Gelardi M, Fiorella R, Fiorella ML, et al. Nasal-sinus polyposis: clinical-cytological grading and prognostic index of relapse. *G. J Biol Regul Homeost Agents.* 2009 Jul-Sep;23(3):181-8.
11. Gelardi M, Cassano M, Ciprandi G.) The clinical relevance of the Clinical-Cytological-Grading in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *JACI* 2020 (in press)
12. Hopkins C, Browne JP, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:390-8.)
13. Masterson L, Tanweer F, et al. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1557-61.
14. Gelardi M, Iannuzzi L, De Giosa M, et al. Non-surgical management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps based on clinical cytological grading: a Precision Medicine-based approach. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2017;37:38-45
15. Hissaria P, Smith W. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):128-33.
16. Vaidyanathan S, Barnes M, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 Mar 1;154(5):293-302.
17. Alobid I, Benitez P, et al. Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology.* 2006 Mar;44(1):8-13.
18. Passalacqua G, Bagnasco D, Ferrando M, et al. Current insights in allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb;120(2):152-154
19. Lombardi C, Passalacqua G, Bagnasco D. Severe asthma, biologicals, and auto-injection: Yes, no, may be! *Allergy.* 2020 Feb;75(2):444-445.
20. Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Allergen immunotherapy as add-on to biologic agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018 Dec;18(6):502-508
21. Stevens WW. A new treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1595-1597.
22. Gelardi M, De Candia N, Quaranta N, et al. The relevance of counseling in patients with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016 Aug;36(4):326-327.

**Lofarma**  
è social  
seguici su:





# Anafilassi sistemica

Dr.ssa Aikaterini Detoraki

*UOC Medicina Interna  
e Immunologia Clinica  
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II,  
Napoli*

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 2: 58-69

### GENERALITÀ SULL'ANAFILASSI SISTEMICA

L'anafilassi sistemica è una reazione di ipersensibilità grave e potenzialmente letale che si instaura in seguito all'esposizione ad un allergene. Il termine anafilassi fu introdotto da Paul J. Portier e Charles R. Richet nel 1902 nel corso di studi nell'animale da esperimento condotti sulla nave oceanografica del Principato di Monaco. Il termine anafilassi è mutuato dal greco in quanto la parola ana-phylaxis (contro-protezione) fu coniata per rappresentare l'inattesa osservazione che la ripetuta iniezione di estratti della medusa *Physalia physalis* nell'animale da esperimento non conduceva, secondo i classici modelli dell'immunologia dell'epoca, alla protezione (pro-filassi), ma determinava il decesso dell'animale.

La prevalenza dell'anafilassi nella popolazione generale è stimata tra 0,5% - 2% e in molti paesi è in aumento. Negli USA l'anafilassi rappresenta la causa di circa 1% degli accessi al Pronto Soccorso ed è responsabile di circa 1500 decessi/anno. I fattori scatenanti l'anafilassi (trigger) sono rappresentati da allergeni la cui relativa importanza varia a seconda dell'età

e dell'area geografica. Essi possono essere presenti negli alimenti, nel veleno d'insetti e in numerosi farmaci. In età pediatrica, adolescenziale e giovanile gli allergeni alimentari rappresentano i trigger più comunemente implicati nelle reazioni anafilattiche: proteine del latte, uovo, frutta a guscio (arachide, nocciola, noce, ecc.), crostacei, pesce, soia, ecc.

L'anafilassi in seguito a puntura di imenotteri (api, vespe, calabroni, Polistens), più frequente nella popolazione adulta, è dovuta agli allergeni contenuti nel veleno di questi insetti (per es. fosfolipasi A2, ialuronidasi). L'anafilassi da farmaci è anch'essa più comune negli adulti rispetto alla popolazione pediatrica e nei pazienti ospedalizzati. E' per lo più secondaria a somministrazione di antibiotici (per es. beta-lattamici), FANS (per es. Acido Acetilsalicilico), miorilassanti e anestetici generali. Il sesso femminile è più frequentemente interessato da reazioni anafilattiche da FANS e agenti bloccanti neuromuscolari. Sono stati descritti casi di anafilassi in seguito alla somministrazione di diversi anticorpi monoclonali (rituximab, trastuzumab, cetuximab, ecc.), mezzi di contrasto e agenti disinfettanti (per es. clorexidina).

I fattori di rischio correlati all'anafilassi sono rappresentati dall'età adolescenziale e senile e la presenza di patologie concomitanti specialmente se gravi o incontrollate, come asma bronchiale, malattie respiratorie croniche di tipo ostruttivo, malattie cardiovascolari, atopia severa, trattamento con beta-bloccanti e/o ACE-inibitori e disordini di tipo mastocitario.

Infine, una serie di co-fattori possono amplificare il rischio o la severità della reazione anafilattica: esercizio fisico, stato febbrile, ingestione di alcool, stress emozionali, infezioni acute, uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e stato peri-mestruale. L'anafilassi indotta da esercizio fisico e quella da esercizio fisico/alimento dipendente sono più frequenti nella popolazione adulta. In questi casi l'associazione con l'esercizio fisico è condizione indispensabile per l'insorgenza di segni o sintomi. Qualsiasi via di somministrazione di un allergene (orale, parenterale o topica) è in grado di indurre anafilassi; essa è in grado di determinare la velocità di insorgenza dei sintomi (per esempio l'ingestione di alimenti può indurre reazioni anafilattiche entro circa 30 minuti, la somministrazione di un farmaco per via endovenosa entro 15 minuti).



## ANAFILASSI SISTEMICA: LE BASI FISIOPATOLOGICHE

RIASSUNTO

### Parole chiave e acronimi

- Anafilassi • Cytokine storm-like reactions • Basofili • Mastociti • IgE • Triptasi
- Istamina • Adrenalina • Allergia alimentare • Ipersensibilità a farmaci
- Anticorpi monoclonali

*L'anafilassi sistemica è la manifestazione più grave e potenzialmente letale delle reazioni allergiche. Essa può essere scatenata da diversi trigger come allergeni alimentari, ambientali, veleno di imenotteri e farmaci: tra questi ultimi le reazioni a chemioterapici e farmaci biologici registrano un incremento generale per l'uso diffuso di tali terapie. Una serie di co-fattori possono amplificare il rischio o la severità di anafilassi (esercizio fisico, febbre, ingestione di alcool, infezioni acute, uso di FANS). Tra i fattori di rischio sono riportati l'asma non controllato, le malattie cardiovascolari, l'atopia severa, il trattamento con farmaci (beta-bloccanti e/o ACE-inibitori) e i disordini di tipo mastocitario. Nell'ambito della medicina di precisione è possibile distinguere diversi fenotipi clinici con i sottostanti endotipi supportati da biomarcatori diagnostici. Pertanto, le reazioni anafilattiche sono distinte in reazioni di tipo I, reazioni da tempesta citochinica (cytokine storm-like reactions) e reazioni miste. Dal punto di vista sintomatologico l'anafilassi si presenta come una condizione multi-sistemica a rapida insorgenza, con sintomi e segni clinici a carico di diversi organi e apparati: cute, apparato respiratorio e cardiovascolare, gastrointestinale e sistema nervoso centrale e rappresenta un'emergenza clinica per il rischio di evoluzione fatale per collasso cardiovascolare o asfissia causata da edema laringeo. Il trattamento di prima linea si basa sulla somministrazione tempestiva di adrenalina intramuscolo mentre la somministrazione di liquidi, ossigenoterapia, broncodilatatori, farmaci corticosteroidi e anti-istaminici rappresentano interventi di seconda e di terza linea. La diagnosi dell'anafilassi è essenzialmente clinica: il dosaggio della triptasi sierica rimane l'unico strumento utile nell'ambito della diagnostica di laboratorio. Una volta risolta la fase acuta è opportuno seguire uno stretto follow-up allergologico per la diagnosi eziologica, il trattamento e la prevenzione futura adoperando apposite strategie terapeutiche e comportamentali.*

La definizione dell'anafilassi è generica in quanto non si riferisce agli elementi immunologici specifici che possono essere coinvolti nella sua fiso-patogenesi. Sono disponibili dati limitati sui meccanismi immunologici dell'anafilassi ottenuti da esperimenti sull'uomo in quanto la natura severa e potenzialmente letale di tale reazione pone, inevitabilmente, considerazioni di tipo etico. I dati disponibili provengono da osservazioni su volontari in corso di test di provocazione con veleno di imenotteri e da campioni di sangue ottenuti da accessi di pazienti in pronto soccorso per anafilassi.

Nell'ambito della medicina di precisione, è possibile distinguere diversi fenotipi clinici di anafilassi con i sottostanti endotipi supportati da biomarcatori diagnostici. Pertanto, le reazioni anafilattiche sono definite in base alla presentazione clinica in reazioni di tipo I, reazioni da tempesta citochinica (cytokine storm-like reactions) e reazioni miste.

Le reazioni di tipo I sono classicamente sostenute dalla attivazione IgE mediata dei mastociti tessutali e dei basofili circolanti, cellule effettrici primarie delle reazioni allergiche. Nell'anafilassi IgE mediata l'evento centrale è rappresentato dal cross-linking da parte di un allergene bivalente o multivalente (per es. veleno di imenotteri, farmaci, alimenti, ecc.) alle IgE sieriche adese ai recettori Fc RI presenti sui mastociti e sui basofili. L'interazione è possibile anche su altre cellule come neutrofilo, eosinofilo,

monociti, cellule dendritiche e piastrine. L'attivazione del recettore ad alta affinità sulla superficie dei mastociti e basofili determina l'attivazione cellulare e la secrezione di mediatori chimici vasoattivi preformati (istamina, triptasi e altre proteasi) e di mediatori formati de novo: cisteinil-leucotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), Platelet Activating Factor (PAF), prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) e diverse citochine. Gli allergeni più comuni

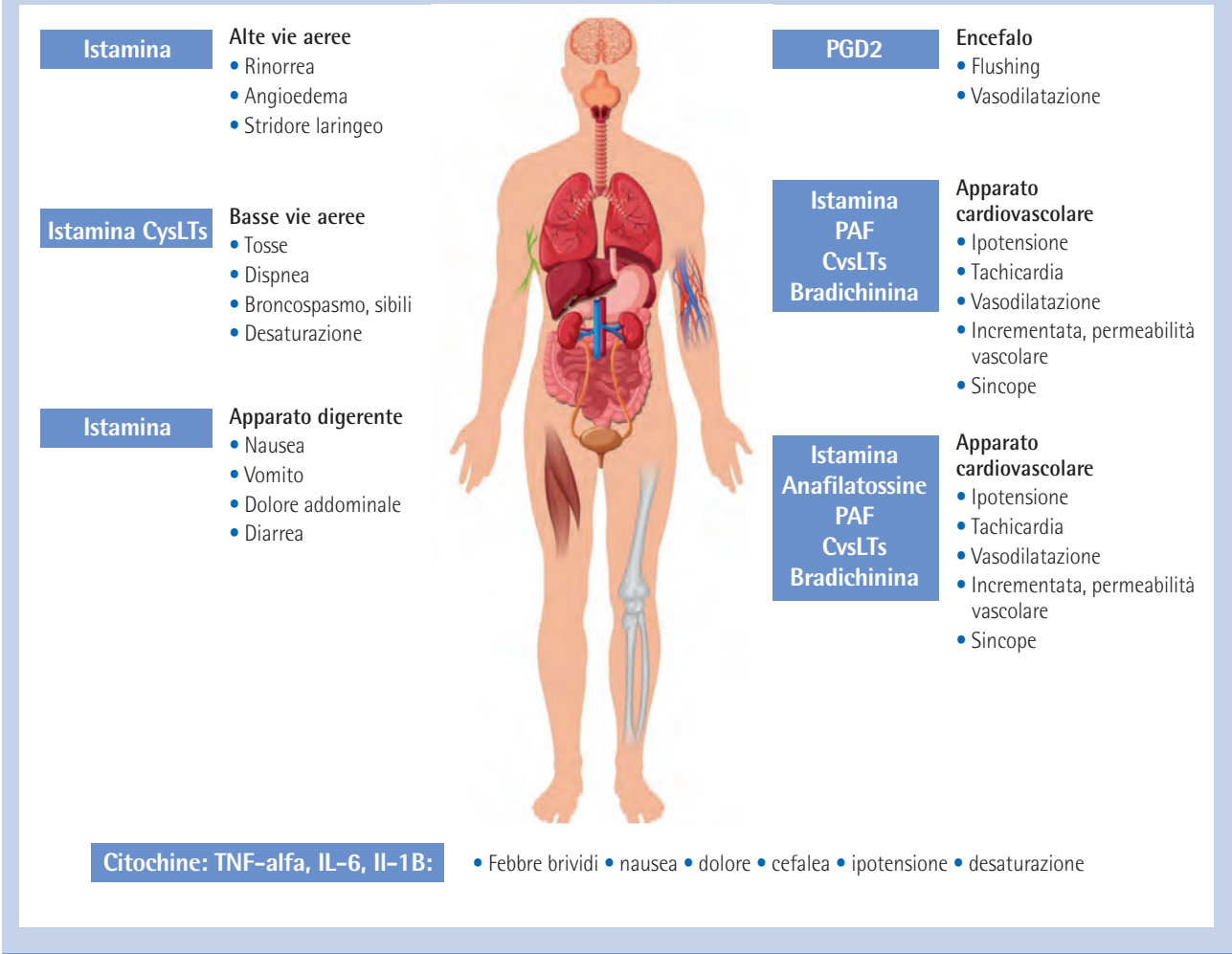
in queste reazioni includono: alimenti (arachide, latte, uova, noci), antibiotici beta-lattamici, chemioterapici (agenti del platino e taxani), anticorpi monoclonali (di tipo chimerico, umanizzato o umano), anestetici generali, allergeni somministrati per immunoterapia, veleno di imenotteri.

E' interessante ricordare che sulla superficie dei mastociti è stata dimostrata la presenza di nuovi recettori G-coupled



Figura 1

Modifiche fisiopatologiche in corso di anafilassi e mediatori implicati



MRGPRX2, attivati dai chinolonici (ciprofloxacina e levofloxacina), dagli anestetici generali (atracuronio e rocuronio), dall'icatibant e da altri farmaci con motif tetraidroisochinoline (THIQ). Il loro meccanismo nell'anafilassi è presumibilmente di tipo non IgE- mediato.

Le reazioni cytokine storm like sono causate dal rilascio di mediatori pro-infiammatori (TNF-alfa, IL-1B e IL-6) da monociti, macrofagi, mastociti e altre cellule del sistema immunitario dotate di recettori Fc RI. Trigger di queste reazioni possono essere anticorpi monoclonali

(chimerici, umanizzati o umani) e farmaci chemioterapici (oxaliplatino). Molteplici sostanze (per es. mezzi di contrasto, etc.) o farmaci (anestetici generali, protamina, vancomicina) possono attivare direttamente i mastociti e i basofili inducendo il rilascio di mediatori chimici.



Alcune sostanze attivano la cascata del complemento con formazione di anafilattossine (C3a, C5a) i cui recettori sono presenti sui basofili e i mastociti cardiaci e cutanei umani. L'attivazione di questi recettori da parte del C5a e del C3a induce la secrezione di mediatori chimici nelle reazioni anafilattiche. La secrezione di citochine (IL-4, IL-5, TNF, ecc.) dai mastociti attivati è di norma più tardiva ed è stata messa in relazione allo sviluppo delle forme bifasiche e protratte di anafilassi. In modelli murini, le IgG legate ad alte concentrazioni di antigeni, possono indurre una anafilassi sistemica passiva attraverso attivazione dei recettori Fc RI presenti su varie cellule (basofili, macrofagi, neutrofilo, mastociti).

Le reazioni di tipo misto (di tipo I e di tipo cytokine storm like) sono più frequenti in corso di chemioterapia e somministrazione di anticorpi monoclonali. Tutti i mediatori liberati dai mastociti e dai basofili possiedono importanti effetti sull'apparato cardiovascolare. Questi sono evidenti sia a livello del microcircolo periferico che a livello del tessuto cardiaco e del circolo coronarico. Inoltre, alcuni mediatori possono avere anche effetti a carico dell'apparato respiratorio, della cute e del sistema nervoso centrale (Figura 1).

L'istamina induce vasodilatazione e aumento della permeabilità vascolare (mediate dai recettori H1 ed H2) con ipotensione sistemica e marcata contrazione della volemia e del ritorno venoso. La tachicardia e l'ostruzione bronchiale sono il risultato dell'attivazione del recettore H1 mentre l'iperemia cutanea e la cefalea sono mediate dall'attivazione

dei recettori H1 ed H2).

I cisteinil leucotrieni CysLTs (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sono sintetizzati a partire dall'acido arachidonico, dai mastociti, basofili e macrofagi. La somministrazione intradermica dei CysLTs induce reazioni eritemato-pomfoidi mentre la somministrazione per aerosol di LTC<sub>4</sub> ed LTD<sub>4</sub> induce broncocostrizione in soggetti sani con una potenza 1000 volte superiore rispetto all'istamina. I CysLTs contribuiscono all'ipotensione sistemica attraverso la vasodilatazione e l'incremento della permeabilità vascolare mediati dai recettori CysLT1 e CysLT2. I leucotrieni possiedono nell'uomo un marcato effetto costrittore sulle arteriole coronariche intramurali. Questo effetto determina riduzione della contrattilità miocardica e riduzione della gittata cardiaca. Questi due eventi, associati alla riduzione del ritorno venoso, contribuiscono in maniera determinante allo sviluppo dello shock. I mastociti cardiaci umani partecipano alla cosiddetta anafilassi cardiaca in quanto sono in grado di sintetizzare elevate quantità di mediatori lipidici (CysLTs e PGD<sub>2</sub>) in corso di reazione IgE-mediata.

Il PAF, rilasciato da mastociti e basofili dopo stimolazione IgE e non-IgE mediata, svolge un ruolo importante nella flogosi immuno-allergica. Nell'animale da esperimento questo mediatore è responsabile di reazioni cutanee di tipo eritemato-pomfoide e di una severa riduzione della gittata cardiaca mediata sia da una marcata costrizione coronarica che da un effetto miocardio-depressivo diretto sulla fibrocellula cardiaca. Il PAF è un potente pro-aritmogeno, broncoco-

strittore e induce una profonda vasodilatazione periferica. Infine, esso induce aggregazione piastrinica e potrebbe essere responsabile della formazione dei trombi che sono un riscontro autoptico frequente in casi di anafilassi fatale.

### **ANAFILASSI SISTEMICA: LA CLINICA**

L'anafilassi è una condizione multi-sistemica a rapida insorgenza, con sintomi e segni clinici a carico di diversi organi e apparati: cute, apparato respiratorio e cardiovascolare, gastrointestinale e sistema nervoso centrale (Tabella 1) e rappresenta un'emergenza clinica per il rischio di evoluzione fatale per collasso cardiovascolare o asfissia causata da edema laringeo.

L'anafilassi è misconosciuta in un 80% di pazienti che accedono al pronto soccorso o subiscono trattamenti chirurgici in corso di anestesia o sono trattati con farmaci biologici o anticorpi monoclonali o chemioterapici. In quest'ultimo caso, una reazione anafilattica viene spesso scambiata per reazione avversa di tipo tossico ai chemioterapici. Il quadro clinico dello shock anafilattico è dominato dai sintomi a carico dell'apparato cardiovascolare. Le manifestazioni cardiocircolatorie dell'anafilassi sono spesso precedute da manifestazioni cutanee (orticaria, angioedema), respiratorie (rinite, laringospasmo, broncospasmo) e gastroenteriche (vomito, diarrea, dolore addominale). Negli stadi più gravi dell'anafilassi il quadro sistemico è caratterizzato da marcata ipotensione, tachicardia, depressione miocardica, aritmie e arresto



Tabella 1

### Segni e Sintomi dell'Anafilassi

<b>Cutanei, Sottocutanei e mucosali (80-90%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Prurito, iperemia cutanea, orticaria, angioedema</li><li>• Edema (periorbitario, labiale, linguale, palatale, del canale uditivo esterno, genitale, palmoplantare)</li><li>• Rash morbilliforme</li></ul>
<b>Respiratori (70%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Rinorrea, congestione nasale</li><li>• Stridore laringeo, disfonia</li><li>• Dispnea, costrizione toracica, broncospasmo, cianosi</li></ul>
<b>Cardiovascolari (45%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aritmie (tachicardia o bradicardia), Ipotensione</li><li>• Dolore toracico, Arresto cardiaco</li></ul>
<b>Gastrointestinali (45%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dolore addominale, nausea, vomito, diarrea</li></ul>
<b>Sistema Nervoso Centrale (15%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cefalea</li><li>• Alterato stato mentale, confusione</li></ul>
<b>Altri sintomi:</b> brividi, febbre, dolore

cardiaco che costituisce la causa primaria di morte.

Le manifestazioni cutanee (per es. flushing, orticaria, angioedema) sono assenti in circa il 20% dei pazienti con anafilassi. I sintomi a carico dell'apparato respiratorio o cardiovascolare rappresentano l'aspetto più critico e potenzialmente letale: i sintomi respiratori sono più frequenti in età pediatrica rispetto a

quelli cardiovascolari che predominano in età adulta. I sintomi gastrointestinali come nausea e vomito sono abitualmente associati a reazioni anafilattiche severe. L'anafilassi presenta una sintomatologia comune con altre sindromi come l'asma e l'orticaria e sovente si può presentare in assenza di ipotensione, per cui la diagnosi può essere spesso misconosciuta o ritardata. Una sintomatologia atipica di

tipo algico può presentarsi durante un episodio di anafilassi in corso di chemioterapia da taxani o durante la somministrazione di anticorpi monoclonali. La comparsa di brividi e febbre può far parte di un quadro di anafilassi da somministrazione di oxaliplatino. L'anafilassi decorre, generalmente, come un evento unico, ma può ripresentarsi, in una percentuale di casi (circa il 20%) a distanza di alcune ore (4-12 ore) dall'episodio iniziale e prende il nome di anafilassi bifasica. In questo tipo di anafilassi i sintomi si possono presentare con maggiore gravità. Pertanto, tutti i pazienti che hanno presentato un episodio di anafilassi sistemica devono essere ospedalizzati e monitorati per 12-24 ore. In rari casi l'anafilassi può avere un decorso prolungato oltre le 24 ore (anafilassi protratta). Quella protratta è una forma particolare di anafilassi sistemica in cui i sintomi persistono, nonostante un adeguato regime terapeutico, fino a 24 ore dall'inizio della reazione. Essa si verifica in circa il 20% dei casi di anafilassi sistemica severa. È importante sottolineare che circa il 25% dei casi di anafilassi indotta da alimenti ha un andamento protratto.

Tra i vari fenotipi clinici dell'anafilassi possiamo distinguere i seguenti:

**Anafilassi indotta dall'ingestione di alimenti:** nell'ambito di questo fenotipo, un recente studio ha dimostrato che la severità delle patologie allergiche in un determinato soggetto correla con il rischio di reazioni anafilattiche più severe. Pazienti con rinite grave possono presentare edema laringeo, pazienti con asma grave possono avere broncospasmo severo mentre alterazioni dello stato





mentale sono state riscontrate in corso di anafilassi in pazienti affetti da eczema severo. In alcuni pazienti con allergia alimentare i bassi livelli dell'enzima ACE e di amino-peptidasi correlano con la gravità dei sintomi sottolineando il ruolo della bradichinina nei meccanismi di anafilassi indotta da alimenti e la necessità di sospendere il trattamento con ACE inibitori nei pazienti con allergie alimentari. Bisogna inoltre ricordare che nell'ambito dell'anafilassi da alimenti va sempre escluso come agente causale l'*Anisakis simplex*, un parassita assunto con l'ingestione di pesce crudo o poco cotto, responsabile di anafilassi severa.

**Anafilassi indotta da alimenti ed esercizio fisico:** il grano è sovente identificato come fattore scatenante l'anafilassi associata ad assunzione di alimenti ed esercizio fisico. Questo alimento può essere regolarmente assunto dal paziente in condizioni di riposo ma è opportuno eliminarne l'assunzione 4-6 ore prima dell'esercizio fisico per limitare il rischio d'insorgenza di anafilassi. In questo tipo di anafilassi il grano e gli altri allergeni alimentari vengono metabolizzati durante l'esercizio fisico generando epitopi allergenici. Nel caso del grano, la omega-5 gliadina è stata identificata come l'epitopo responsabile. Più recentemente altri cofattori come l'alcool o il ciclo mestruale sono stati identificati come capaci di indurre anafilassi dopo l'assunzione di alimenti.

**Anafilassi da farmaci:** in questo tipo di anafilassi oltre gli antibiotici e i FANS, sono implicati altri farmaci come gli agenti chemioterapici, gli anticorpi monoclonali e gli agenti biologici. I pazienti

affetti da fibrosi cistica trattati con antibioticoterapia a cicli ripetuti sono ad alto rischio di sviluppare anafilassi da antibiotici. L'identificazione del recettore MRGPRX2 sulla superficie dei mastociti, al quale si possono legare alcuni farmaci come i chinolonici e anestetici generali (atracurio, rocuronio), icatibant ha portato ad una maggiore comprensione della natura delle suddette reazioni. Le reazioni a chemioterapici e farmaci biologici registrano un incremento a livello mondiale considerato l'uso diffuso della chemioterapia e della terapia con farmaci biologici; tali reazioni condizionano la possibilità di cura, la qualità di vita e la sopravvivenza e dei pazienti oncologici. Tra gli anticorpi monoclonali di tipo chimerico, il rituximab e l'infliximab presentano l'incidenza più alta di reazioni di ipersensibilità con gravità variabile. Nell'ambito di queste reazioni si possono distinguere 3 ulteriori fenotipi clinici: le reazioni di tipo I con sintomi classici come flushing, prurito, orticaria, dispnea, nausea, vomito, diarrea, ipotensione, ipossia e collasso cardiovascolare possono essere causati da platini per reazioni IgE-mediate e richiedono esposizioni ripetute. I taxani possono indurre reazioni sovrapponibili caratterizzate in aggiunta da dolore alla schiena, attraverso meccanismi di tipo IgE e non IgE mediato. Reazioni tipo cytokine storm-like possono presentarsi in seguito all'uso di anticorpi monoclonali con brividi, febbre, ipotensione.

**Allergia al lattice:** il lattice presente nei guanti, preservativi, materiale chirurgico e altri oggetti di uso comune, può indurre reazioni anafilattiche di varia gravità.

E' opportuno ricordare che gli allergeni del lattice possono cross reagire con allergeni di diversi tipi di frutta.

**Anafilassi da progesterone:** presente nel sesso femminile prima e durante il ciclo mestruale è spesso riportata come anafilassi catameniale. Le pazienti possono presentare sintomi cutanei come eritema fisso simile a quello da farmaci che può portare a esiti cicatriziali.

**Anafilassi cardiaca/Kounis Syndrome:** è una sindrome coronarica acuta con dolore toracico che si manifesta come angina instabile, con riscontro di aumento sierico di troponina. Essa può presentarsi durante l'anafilassi ed è causata dal rilascio di mediatori pro-infiammatori dai mastociti cardiaci ed altre cellule immunitarie. La malattia coronarica è tipicamente assente e i sintomi si risolvono senza esiti nell'arco di poche ore dall'inizio dei sintomi. Raramente, in caso di episodi severi, può insorgere un danno coronarico. L'uso prolungato per via endovenosa (e.v.) di adrenalina può avere un ruolo dannoso in pazienti con angina allergica. Ancora più grave si presenta la sindrome Takotsubo (apical ballooning syndrome), una miocardiopatia da stress durante l'anafilassi associata a somministrazione di adrenalina e.v. in donne di età media. Può portare ad aritmie fatali con insufficienza cardiaca.

**L'anafilassi idiopatica:** è una condizione clinica caratterizzata da episodi di anafilassi sistemica che si ripetono nel tempo e in cui non è possibile identificare, all'anamnesi e con le metodiche diagnostiche attualmente disponibili, un agente scatenante. Tale condizione è caratterizzata da un quadro clinico simi-



le a quello delle altre forme di anafilassi ed è più frequente nel sesso femminile: si ipotizza un ruolo ormonale dato che mastociti e basofili possiedono recettori per estrogeni e progesterone. Oltre la metà dei pazienti con anafilassi idiopatica ha un'anamnesi personale positiva per asma, rinite allergica, dermatite atopica e/o sensibilizzazione in vivo o in vitro per allergeni inalanti o alimentari. Tuttavia, in questi pazienti l'anafilassi non è in relazione all'esposizione all'allergene responsabile della sensibilizzazione del paziente. L'anafilassi associata a disordini di attivazione mastocitaria rappresenta un fenotipo clinico distinto. L'incidenza di anafilassi è più alta nel sesso maschile con mastocitosi sistemica ed alti livelli di IgE totali.

### ANAFILASSI SISTEMICA: LA DIAGNOSI

La diagnosi di anafilassi è essenzialmente clinica. I criteri diagnostici dell'anafilassi sono riportati nella Tabella 2.

I comuni valori di laboratorio (per es. emocromo, pannello biochimico) non forniscono indicazioni diagnostiche. L'unico biomarcatore indicativo di shock anafilattico è rappresentato dall'aumento delle concentrazioni di triptasi sierica, una proteasi liberata dai mastociti e dai basofili in seguito alla loro attivazione. Il suo rilascio raggiunge un picco entro 60-90 minuti dopo la degranolazione cellulare e si risolve entro 24-48 ore. Gli immunoassay commerciali rilevano la triptasi totale (da rilascio basale di mastociti e basofili) e quella matura (da attivazione cellulare) senza discriminazione

tra i due tipi di triptasi. Incrementi superiori a 11.4 ng/mL sono suggestivi di attivazione acuta di mastociti e basofili.

Un altro biomarker diagnostico è rappresentato dai livelli plasmatici di istamina. Tuttavia, essa è rapidamente metabolizzata dalle istaminasi e difficilmente dosabile. Elevati livelli di istamina nello shock anafilattico sono valutabili solo entro 15-60 minuti dall'insorgenza dell'evento.

I livelli di altri mediatori pro-infiammatori come TNF-alfa, IL-6 e IL-1B possono risultare incrementati in pazienti con anafilassi da reazione tipo cytokine-storm like ma la sensibilità e specificità delle metodiche di rilevamento non è stata ancora dimostrata. La diagnostica in vivo dell'anafilassi si basa sull'esecuzione dei test cutanei. I test allergometrici cutanei possono essere effettuati 2-4 settimane dopo l'anafilassi e possono dare indicazioni sul fenotipo di tipo IgE-mediato. Sono altamente specifici per alimenti, farmaci (platino), anestetici, beta-lattamici e veleno di imenotteri. In caso di un test negativo è opportuno, comunque, procedere a un test di provocazione con l'allergene. Farmaci tipo inibitori della conversione dell'enzima angiotensina (ACE) e beta-bloccanti vanno sospesi prima del test. I pazienti con anafilassi da cytokine storm-like risultano negativi ai test cutanei mentre i pazienti con anafilassi da meccanismo di tipo misto possono risultare positivi. Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali, possono essere adoperati i test cutanei per rituximab e infliximab. Per la diagnosi di allergia alla penicillina sono necessari test per i determinanti minori

e maggiori. Per i pazienti con anamnesi datata di allergia ai beta-lattamici e sintomi non consistenti con reazioni di tipo I è opportuno procedere a challenge diretto con l'antibiotico.

La diagnostica in vivo si basa sul dosaggio delle IgE specifiche per alimenti, veleno di imenotteri, farmaci e allergeni ambientali. La performance diagnostica sierologica può essere superiore per alcuni tipi di alimenti e allergeni ambientali. Data la complessità degli allergeni, la component resolved diagnostics corre in supporto a una migliore caratterizzazione di alcuni allergeni di tipo alimentare aggiungendo un valore predittivo: per esempio pazienti con IgE positive per Ara h 1,2,3 hanno rischio di anafilassi da ingestione di arachide e pazienti positivi per Ara h 8, 9 e 10 hanno sospetta sindrome orale allergica causata da cross-reattività con allergeni di tipo pollinico, ma non sono a rischio di anafilassi. Le IgE specifiche per la penicillina hanno una bassa specificità e il test è riservato a pazienti con storia di anafilassi quasi fatale nei quali i test cutanei possono essere poco sicuri. I test per IgE specifiche per platini hanno bassa sensibilità ma alta specificità e possono essere effettuati subito dopo l'avvenuta reazione senza necessità di attendere diverse settimane per effettuare i test cutanei. Un altro vantaggio è la possibilità di rilevare la cross-reattività riscontrata in pazienti reattivi a oxaliplatino con specificità IgE per oxaliplatino, carboplatino e cisplatino. In alcuni casi, i test di provocazione orale sono necessari per identificare i pazienti che sfuggono alla diagnostica con test cutanei e sierologici.



E' importante sottolineare che i livelli di IgE sieriche, allergene specifiche, dosati in un certo paziente non sono direttamente indice di suscettibilità dello stesso a manifestare episodi di anafilassi: infatti, in alcuni pazienti si possono verificare episodi di anafilassi nonostante livelli bassi o non dosabili di IgE allergene-specifiche. D'altra parte, le IgE specifiche si possono dosare nel plasma di soggetti che non manifestano alcuna reattività clinica quando esposti ad allergeni: per esempio la maggioranza (80%) dei pazienti con sierologia positiva per IgE specifiche per veleno di imenotteri non ha un'anamnesi personale di reazioni allergiche a questo allergene. Pertanto, il riscontro isolato di IgE allergene specifiche a livello sierico non suggerisce che il soggetto in esame ha un alto rischio di andare incontro ad una reazione di tipo allergico nè tanto meno di avere una reazione di tipo anafilattico verso quello specifico allergene.

Il test di attivazione dei basofili in vitro con alimenti, allergeni ambientali, veleno di imenotteri o farmaci con il rilascio di mediatori (istamina, leucotrieni) è in grado di riflettere l'attivazione mastocitaria. Il test non è stato approvato o standardizzato dalla US Food and Drug Administration e richiede l'attivazione dei basofili subito dopo l'estrazione. Il test di attivazione con allergeni alimentari è considerato poco affidabile con incremento dei livelli di istamina anche al basale. Tuttavia, il test di attivazione con farmaci come i platini, con espressione maggiore di CD203c è correlato con la maggiore espressione di CD63 con risultati promettenti.

Nei disordini mastocitari di tipo clonale la ricerca di mutazioni per il KIT D186V dovrebbe essere effettuata insieme al dosaggio della triptasi.

### L'ANAFILASSI SISTEMICA: PRINCIPI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E CONSIDERAZIONI PRATICHE

Il trattamento del paziente con anafilassi deve iniziare con un attenta valutazione

dei parametri ABCDE (airway, breathing, circulation, disability, exposure). Data la rapida progressione della patologia, deve essere sempre considerata la necessità di attuare procedure di intubazione in pazienti con distress respiratorio, ostruzione progressiva delle alte vie aeree o alterazioni dello stato mentale. L'exitus può risultare dall'interessamento delle alte e basse vie aeree e apparato cardiovascolare e, pertanto, il trattamento di emergenza deve focalizzare su questi aspetti.



Tabella 2

#### Criteria Diagnostici della Anafilassi

Comparsa improvvisa (entro minuti o ore) di patologia con coinvolgimento cutaneo, mucosale o di entrambi e **ALMENO UNO DEI SEGUENTI CRITERI**: la diagnosi di anafilassi è altamente probabile quando **uno** dei seguenti criteri è presente:

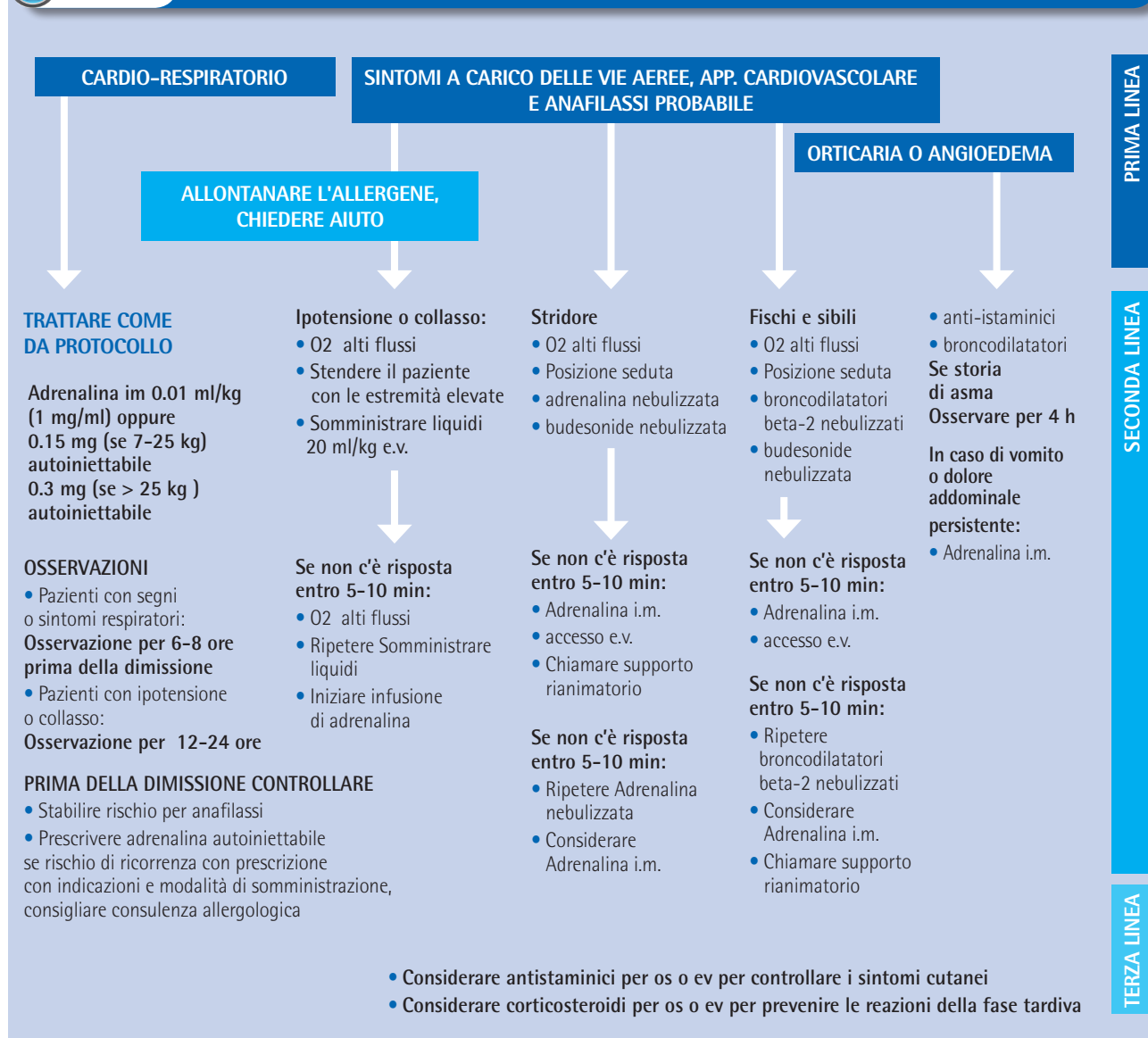
1.
  - a. compromissione respiratoria (dispnea, broncospasmo, stridore, ipossiemia, riduzione del PEF)
  - b. ipotensione arteriosa o sintomi di disfunzione d'organo (collasso, sincope, incontinenza)
2. **DUE O PIU' DEI SEGUENTI EVENTI** a insorgenza rapida (entro minuti o ore) dopo l'esposizione del paziente all'allergene sospetto:
  - a. coinvolgimento della cute /mucose (per es. orticaria, edema della lingua/ labbra, ugola, prurito)
  - b. compromissione respiratoria (per es. dispnea, broncospasmo, stridore laringeo, ipossiemia, riduzione del picco di flusso espiratorio, PEF)
  - c. ipotensione arteriosa o sintomi correlati (collasso, sincope, incontinenza)
  - d. sintomi gastrointestinali (per es. dolore addominale, vomito)
3. ipotensione arteriosa dopo esposizione a un allergene noto per quel paziente (minuti o ore):
  - a. nei bambini: ipotensione arteriosa (specificata per età\*) o > 30% di riduzione della pressione arteriosa sistolica
  - b. a dulti: pressione sistolica < 90 mm Hg o > 30% riduzione dei valori pressori per un determinato paziente

\*In età pediatrica la PA sistolica si definisce bassa se < 70 mmHg da 1 mese a 1 anno, < 70 mmHg da 1 anno a 10 anni a e < 90 mmHg da 11 a 17 anni.



Figura 2

Il trattamento della fase acuta dell'anafilassi.



L'intervento di prima linea è rappresentato dall'adrenalina: essa, attraverso i suoi effetti  $\alpha$ -1 adrenergici, induce va-

socostrizione con effetto sull'ipotensione e l'edema delle mucose e attraverso i recettori  $\beta$ 1 ha un effetto cronotropo

e inotropo positivo, aumentando il ritmo e la contrattilità del cuore; attraverso l'azione sui recettori  $\beta$ 2 induce bronco-



dilatazione e inibisce l'ulteriore rilascio di mediatori da parte dei mastociti e dei basofili. Non esistono controindicazioni assolute all'uso dell'adrenalina. E' opportuno ricordare che il ritardo o la mancata somministrazione di adrenalina sono responsabili della maggior parte dei decessi causati dall'anafilassi; i benefici sono di gran lunga superiori anche per i pazienti con preesistenti patologie cardiovascolari o per gli anziani. Un ritardo nella somministrazione di adrenalina o un dosaggio non sufficiente possono aumentare il rischio di anafilassi bifasica. L'adrenalina (1 mg/ml) deve essere somministrata precocemente a tutti i pazienti con anafilassi accertata o sospetta al dosaggio di 0,01 mg/kg (soluzione 1/1000) fino a un massimo di 0,5 mg per gli adulti e 0,3 mg per i bambini per via intramuscolare (i.m.) nello spazio anterolaterale della coscia. Quando l'adrenalina viene somministrata con dispositivi autoiniettabili, i pazienti con peso tra 7.5-25 kg dovrebbero ricevere un dosaggio di 0.15 mg per aumentare a 0.3 mg per pazienti con peso fino a 25-30 kg. Questa modalità di somministrazione si è dimostrata superiore rispetto alla sottocutanea (s.c) sul deltoide che non è attualmente raccomandata. Il profilo di sicurezza dell'adrenalina somministrata per via intramuscolare (i.m.) è eccellente: solo in alcuni pazienti si possono manifestare pallore, palpitazioni, cefalea. Le dosi i.m. possono essere ripetute al bisogno ogni 5 minuti. Di norma, un paziente in shock anafilattico risponde a 1-2 dosi di adrenalina. Nei pazienti non responsivi si può procedere alla somministrazione e.v. di adrenalina

da personale addestrato alla somministrazione di farmaci ad attività vasopressiva (anestesisti, intensivisti). Gli eventi avversi correlati alla somministrazione e.v. possono essere ipertensione critica, ischemia miocardica, aritmie. I pazienti dovrebbero essere costantemente monitorati con ECG, pulsimetria e misurazione della PA. La somministrazione e.v. deve iniziare alla dose di 1 µg/min incrementando di 1 µg/min ogni 5 minuti per un massimo di 10 µg/min. In alternativa si possono somministrare 0,1 mg di una soluzione 1:10.000 ogni 5 minuti. In caso di edema laringeo l'adrenalina può essere somministrata con nebulizzatore (2-5 ml, 1 mg/ml) in aggiunta all'adrenalina i.m.

**Trattamenti di seconda linea:** la fisiopatologia dello shock anafilattico è complessa e include elementi di shock ipovolemico, distributivo e cardiogeno. La valutazione cardiovascolare deve includere monitoraggio cardiaco continuo e frequenti misurazioni della pressione Arteriosa e dei segni di perfusione (minzione, ecc.). L'inserimento di cateteri venosi di grande calibro (14-16 gauge) deve essere prontamente avviato per consentire l'infusione di soluzioni isotoniche (5-10 ml/kg) nei primi minuti anche se i segni clinici del paziente rimangono stabili. La posizione supina con rialzo degli arti inferiori (posizione Trendelenburg) è utile per migliorare il precario. I pazienti con sintomi respiratori dovrebbero restare seduti mentre in caso di pazienti gravide la posizione semi-supina sul lato sinistro con le estremità elevate è preferibile.

**Rimozione dei fattori trigger, chia-**

**mata di emergenza:** il sospetto trigger di una reazione anafilattica va subito rimosso (per es. sospendendo l'infusione di farmaci).

**Ossigeno:** ossigeno ad alto flusso può essere somministrato con maschera di Venturi a tutti i pazienti con anafilassi.

**Somministrazione di liquidi:** nei pazienti con instabilità cardiovascolare la somministrazione di liquidi è raccomandata dato che la sola somministrazione di adrenalina potrebbe non essere in grado di ripristinare il volume circolatorio. I cristalloidi sono da preferire con somministrazione in bollo (20 mg/kg).

**Broncodilatatori per via inalatoria a breve durata d'azione (SABA):** vanno somministrati in aggiunta alla terapia precedentemente menzionata per dare sollievo alla broncocostrizione in pazienti con anafilassi.

**Trattamenti di terza linea:** gli antistaminici di tipo anti-H1 e anti-H2 possono migliorare i sintomi cutanei. E la loro associazione può offrire ulteriore beneficio. Pertanto, la somministrazione di anti-H1 e anti-H2 è raccomandata per contrastare i sintomi cutanei di anafilassi. La somministrazione endovenosa di antistaminici potrebbe indurre ipotensione.

**I glucocorticoidi:** non vanno somministrati come farmaci di prima linea dato che i loro effetti non sono immediati. Tuttavia, possono essere somministrati per via e.v. per prevenire l'anafilassi protratta o bifasica, in pazienti con asma concomitante. Solitamente si somministra metilprednisolone (1-2 mg/kg in bolo e successivamente ogni 6 ore) o



idrocortisone (5 mg/kg in bolo, successivamente 2,5 mg/ogni 6 h). In pazienti con stridore laringeo la somministrazione di budesonide nebulizzata può essere efficace nel ridurre l'edema. Nei pazienti in trattamento con beta bloccanti l'efficacia di adrenalina è ridotta. Pertanto, in tali pazienti si può somministrare glucagone. In un limitato numero di pazienti l'anafilassi progredisce nonostante la somministrazione tempestiva di adrenalina, l'infusione di liquidi, la somministrazione di O<sub>2</sub>. In questi pazienti è utile considerare l'intubazione endotracheale e/o la somministrazione di atropina (0,02 mg/kg). L'algoritmo dell'anafilassi nella fase acuta è illustrato schematicamente nella Figura 2.

### L'ANAFILASSI SISTEMICA: LA DIMISSIONE DEL PAZIENTE

La decisione di dimettere un paziente trattato per anafilassi sistemica dipende dal rischio di anafilassi bifasica o protratta. Nell'anafilassi bifasica i sintomi inizialmente si risolvono, ma possono ricomparire in circa il 20% dei casi entro 1-8 ore dal primo episodio. E' impossibile prevedere la possibilità dell'instaurarsi di tale evenienza. Nei casi di anafilassi severa è raccomandata l'osservazione per almeno 24 ore dopo il primo episodio anafilattico. Infine, in tutti i pazienti trattati per anafilassi è indispensabile la valutazione allergologica e la prescrizione da parte dello specialista di adrenalina auto-iniettabile. Il trattamento a lungo termine dei

pazienti con anafilassi sistemica si basa sulla conferma dei fattori trigger e degli allergeni implicati con test in vivo e in vitro in base all'anamnesi allergologica. Le strategie preventive si basano sull'evitare l'esposizione all'allergene e somministrare immunoterapia specifica in casi selezionati (per es. allergia al veleno di imenotteri).

E' utile la prescrizione di un piano terapeutico personalizzato per l'auto-somministrazione di farmaci in caso di nuovo episodio e per il trattamento delle patologie concomitanti. I pazienti vanno attentamente istruiti sulla necessità di prestare attenzione verso gli allergeni nascosti (hidden food)

Le indicazioni per la prescrizione di adrenalina auto-iniettabile sono le seguenti:

- 1) precedente episodio di anafilassi
- 2) anafilassi da esercizio fisico
- 3) anafilassi idiopatica
- 4) paziente con asma instabile o moderato-grave e con allergia alimentare
- 5) allergia al veleno di imenotteri in pazienti con reazioni sistemiche
- 6) disordini da attivazione mastocitaria.

La desensibilizzazione verso i farmaci implicati è talvolta necessaria. Essa viene definita come uno stato di tolleranza verso un farmaco responsabile di precedente reazione di ipersensibilità, ottenuto attraverso la somministrazione di dosi crescenti di farmaco (antibiotico, chemioterapico, agente biologico) per un breve periodo (da poche ore a pochi giorni). La desensibilizzazione induce uno stato di tolleranza transitoria che può essere mantenuto soltanto attraverso la somministrazione continua del

farmaco in oggetto.

Infine, nell'ambito della profilassi dobbiamo considerare anche gli interventi di tipo psicologico dato che le reazioni anafilattiche possono essere causa di stress e sindromi ansiose nei pazienti interessati. Un follow-up allergologico costante è indispensabile per garantire al paziente con anafilassi sistemica un approccio diagnostico e terapeutico valido, alla luce delle nuove acquisizioni della medicina di precisione.



### Bibliografia

1. Marone G. *Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. Patogenesi, prevenzione, diagnosi e terapia.* Springer, Milano, 1997.
2. Marone G, Bova M, Detoraki A et al. *The human heart as a shock organ in anaphylaxis.* *Novartis Found Symp.* 2004; 257:133-49; discussion 149-60, 276-85. PMID: 15025396
3. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M et al. *2015 update of the evidence: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines.* *World Allergy Organ J.* 2015; 8:32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1.
4. Muraro A, Roberts G, Worm M. et al. *"Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of allergy and Clinical immunology."* *Allergy*; 2014; 69:1026-45.
5. Lee S, Sadosty AT, Cainpbell RI. *Update on biphasic anaphylaxis.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 346-51.
6. Reber LL, Hernandez JD and Galli SJ. *"The pathophysiology of anaphylaxis."* *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140\_335-48.
7. Castells M. *"Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine."* *J Allergy Clin Immunol* 2017;140. 321-33.



## Bibliografia

8. McNeil BD, Pundir P, Meeker S et al. Identification of a mast cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature* 2015; 519:237-41.
9. Chopra N, Oppenheimer J, Derimanov GS, et al. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:633-5.
10. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al., Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 2008;358:2457-67.
11. Simon RA, Schatz M, Stevenson DD, et al. Radiographic contrast media infusions. Measurement of histamine, complement, and fibrin split products and correlation with clinical parameters. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:281-8.
12. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-6.
13. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:497-504.
14. Lin E, Saxon A, Riedl M. Penicillin allergy: value of including amoxicillin as a determinant in penicillin skin testing. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152:313-8.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-37.
16. Fox S, Park MA. Penicillin skin testing in the evaluation and management of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:1-7.
17. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, et al. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to in patients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115: 294-300. e2.
18. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(suppl 23):1-250.
19. Giavina-Bianchi P, Galvao VR, Picard M, Caiado J, Castells MC. Basophil Activation Test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:728-36.
20. Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5: 283-8.
21. Bonamichi-Santos R, Castells M. Diagnoses and management of drug hypersensitivity and anaphylaxis in cancer and chronic inflammatory diseases: reactions to taxanes and monoclonal antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016.
22. Banerji A, Lax T, Guyer A, et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:428-33.
23. Puxeddu I, Giori L, Rocchi V, Tavoni A, et al. Hypersensitivity reactions during treatment with infliximab, etanercept, and adalimumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:123-4.
24. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, et al. Progestogen hypersensitivity in 24 cases: diagnosis, management, and proposed renaming and classification. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:723-9.
25. Sheffer AL. Unraveling the mystery of idiopathic anaphylaxis. *N Engl J Med* 1984;311:1248-9.
26. Warren CM, Dyer AA, Otto AK, et al. Food allergy-related risk-taking and management behaviors among adolescents and young adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:381-90.e13.
27. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:871-873.
28. Simons FER, Arduso LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-593.
29. Simons FER, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:597-606.
30. Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FER, et al. H2 antihistamines for the treatment of anaphylaxis with and without shock: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:126-131.
31. Thomas M. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-273.



# Allergia alla cannabis

Danilo Villalta

*Immunologia e Allergologia,  
Ospedale S. Maria degli Angeli,  
Pordenone*

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 2: 70-73

### INTRODUZIONE

La Cannabis o canapa è una pianta erbacea a ciclo annuale appartenente alla famiglia delle Cannabaceae. Se ne riconoscono tre specie (*C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*), anche se, secondo alcuni botanici, la *indica* e la *ruderalis* sono sottospecie o varietà della *sativa*. Coltivata fin dall'antichità in tutto il pianeta, la Cannabis trova vari campi di utilizzo (1). Il fusto è stato per lungo tempo la materia prima per la produzione di carta, fibre tessili, corde, vele, etc. In medicina, le foglie e soprattutto i fiori sono stati usati come antinfiammatori, antispastici, antidolorifici. I semi, ricchi di acidi linoleici, vitamine e amminoacidi essenziali sono stati usati per produrre alimenti ricchi di nutrienti e, più di recente proprio per queste loro proprietà, alimenti "salutistici". Da essi si estrae anche un olio che è tra le fonti più ricche di grassi polinsaturi. Uno degli usi più diffusi della Cannabis, però, da sempre è quello che sfrutta l'effetto psicoattivo dei cannabinoidi (circa 60 diverse componenti), molecole in grado di legarsi agli specifici recettori CB di tipo 1 e 2 del sistema cannabinergico. I recettori di

tipo 1 si trovano principalmente a livello del sistema nervoso centrale, mentre quelli di tipo 2 nelle cellule del sistema immunitario. Fra i cannabinoidi vengono distinti il delta-9- $\text{-teraidrocannabinolo}$  (THC), il cannabidiolo (CBD) e il cannabinolo (CBN). Il principale agente psicoattivo, contenuto soprattutto nei fiori femminili (*marijuana*) e nella loro resina (*hashish*), è il THC, che in alcune varietà di Cannabis usate per i loro effetti psicoattivi può arrivare fino al 7-28%. Ad oggi la Commissione Europea ha creato una lista di 66 varietà coltivabili sul territorio europeo, purchè il contenuto di THC non sia superiore allo 0.2%. Secondo il United Nations' world Drug Report del 2017 (2) si stima che il 4% della popolazione mondiale faccia uso a scopo ricreativo di Cannabis. Questa percentuale cresce se si somma la quota di popolazione che fa uso sempre più frequente di prodotti alimentari (farine o olii) derivati dai semi della Cannabis, per le caratteristiche sopra riportate. Tutto ciò fa ipotizzare che con il crescere del consumo della Cannabis ci possa essere anche un incremento della quota delle reazioni avverse su base allergica.

### CLINICA E VIE DI ESPOSIZIONE

L'allergia alla Cannabis è stata descritta per la prima volta nel 1971 in una casalinga, la quale manifestò anafilassi dopo aver fumato una sigaretta contenente Cannabis (3). Da allora sono stati pubblicati vari case report o piccole serie di pazienti con sintomi attribuibili ad allergia alla Cannabis, ma mancano studi su ampie casistiche.

La prevalenza dell'allergia alla Cannabis non è nota. L'unico studio che ha affrontato tale tema è quello di Larramendi e Coll. (4), i quali hanno valutato la prevalenza di allergia alla Cannabis in una popolazione spagnola di 544 soggetti che si sono recati presso l'ambulatorio allergologico per disturbi respiratori e/o cutanei. Usando un prick test con estratto non commerciale, seguito da test di provocazione, gli Autori hanno evidenziato una prevalenza dello 0.3%. Quanto questo dato possa essere rapportato alla popolazione generale o a popolazioni di altri parti del mondo non è al momento noto.

I sintomi dell'allergia alla Cannabis possono interessare le alte vie respiratorie (rinite più o meno associata a congiuntivite), le basse vie respiratorie (tosse, dispnea, oppressione toracica), la cute (prurito localizzato o generalizzato, orticaria-angioedema, eczema),





## GLI ALLERGENI

### RIASSUNTO

#### Parole chiave e acronimi

- Cannabis • Allergia • Can s 3 • Oxygen evolving enhancer protein 2 (OEEP-2) (Can s 4)
- Ribulose-1-5-bisphosphate carboxylase oxygenase (RuBisCO)

*L'allergia alla Cannabis è stata descritta per la prima volta nel 1971 e da allora sono stati riportati diversi case report o piccole serie di casi. Essa può essere responsabile di sintomi respiratori (rinite, tosse, dispnea), congiuntivali, cutanei (prurito, orticaria, angioedema, eczema) e gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali, diarrea). Non infrequente è l'anafilassi. La sensibilizzazione può avvenire per via respiratoria, cutanea o gastrointestinale. L'allergene maggiore è una non specific-Lipid Transfer Protein (nsLTP) (Can s 3), anche se più recentemente sono stati identificati altri due allergeni: il primo è una proteina di 23 kDa denominata Oxygen evolving enhancer protein 2 (OEEP-2) (Can s 4) e il secondo una proteina di 50 kDa denominata ribulose-1-5-bisphosphate carboxylase oxygenase (RuBisCO). La diagnosi dell'allergia alla Cannabis è prevalentemente clinica in quanto non ci sono prodotti commerciali per il prick test. Esistono, però, un test in vitro, utilizzabile solo per ricerca (RUO), per la determinazione delle IgE specifiche verso estratto di Cannabis e un test multiplex rilasciato di recente sul mercato, che, fra i vari allergeni, annovera anche Can s 3.*

il sistema gastro-enterico (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea) e, in alcune circostanze, anche l'apparato cardiocircolatorio (shock anafilattico)(5).

L'esposizione all'allergene può avvenire in vari modi. Senz'altro l'inalazione, tramite il fumo, rappresenta una delle principali vie di esposizione all'allergene, anche se i fumatori possono presentare una esposizione per via cutanea nell'atto di preparare la sigaretta. Un'altra via di esposizione all'allergene può essere la via gastrointestinale, tramite ingestione di prodotti alimentari contenenti farine o olii derivati dai semi della Cannabis, ma anche tisane, decotti o tè alla canapa, etc... Visto l'incremento del consumo di tali alimenti, è ipotizzabile che la sensibilizzazione per via alimentare possa aumentare in futuro. Va tenuto presente, comunque, che i sintomi non sono strettamente associati alla

via di esposizione. Il fumo di Cannabis in un soggetto sensibilizzato, infatti, può indurre, oltre i sintomi respiratori, anche sintomi cutanei e gastrointestinali, mentre soggetti con sensibilizzazione alimentare possono presentare sintomi respiratori e/o cutanei (6-7). E' stata dimostrata, inoltre, la possibilità di sensibilizzazione anche tramite il fumo passivo (8).

Se la maggior parte dei casi di allergia alla canapa si è vista in soggetti che ne fanno uso ricreativo o alimentare, esiste anche una possibile esposizione di tipo professionale, in particolare nei coltivatori di canapa, nelle forze dell'ordine e nel personale addetto ai laboratori dove vengono maneggiati prodotti derivati dalla canapa (9-11). In tali soggetti la maggior parte delle reazioni di ipersensibilità sono di tipo 1, anche se sono descritte reazioni anche di tipo ritardato (dermatiti allergiche da contatto).

L'allergene meglio studiato e caratterizzato della Cannabis è una proteina di 9 kDa, termo- e gastro-stabile appartenente alla famiglia delle non specific (ns) Lipid Transfer Protein (LTP). La nsLTP, inizialmente descritta da Gamboa e Coll. (12), è un allergene maggiore della Cannabis (Can s 3), che presenta elevate identità strutturali con altre nsLTP (Figura 1).

Molte cross-reattività sono state descritte con latex, pomodoro, pesca, mela, banana, tabacco (5, 13) e Rihs e Coll (14), tramite test di IgE-inibizione, dimostrano una cross-reattività tra una nsLTP ricombinate della cannabis (rCan s 3) e la LTP della pesca (Pru p 3), che nell'area mediterranea è ritenuta essere il sensibilizzante più importante di questa famiglia allergenica. Nayak e Coll (15) hanno identificato altri 2 potenziali allergeni della Cannabis. Il primo è una proteina di 23 kDa denominata oxygen evolving enhancer protein 2 (OEEP2), che evidenzia una reattività IgE in 8/23 (34.8%) soggetti con skin prick test positivo per Cannabis sativa, mentre il secondo è una proteina di 50 kDa conosciuta come ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase oxygenase (RuBisCO), che risultò positiva in 13/23 (56.5%) dei sieri testati. RuBisCo è un allergene identificato anche in altri alimenti vegetali, quali spinaci, pomodoro (16), legumi, anacardi e pepe rosa (17). Ad oggi, a differenza di quanto visto per nsLTP non è conosciuto se ci possano essere cross-reattività tra RuBisCo della Cannabis e quella dei suddetti alimenti. Recentemente OEEP2 è stato riconosciuto come un nuovo allergene



denominato Can s 4 dal WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee, anche se, almeno in Europa occidentale tale allergene sembra essere quasi sempre trovato in associazione con Can s 3 (18).

### DIAGNOSI

Come per tutte le altre forme di allergia, la diagnosi inizia con una attenta anamnesi in cui viene valutato il nesso causale tra sintomi ed esposizione all'allergene, in questo caso la Cannabis. Una volta sospettato il nesso causale, questo va verificato con opportuni test diagnostici, che nel caso specifico presentano notevoli problematiche (19). Per quanto riguarda i test cutanei non esiste un test commerciale standardizzato e in alcuni centri vengono utilizzati prick-prick con estratti di foglie, semi o germogli di Cannabis. Tali test, comunque, oltre ad essere difficilmente standardizzabili, sono utilizzabili solo in alcune nazioni,

dove la vendita della Cannabis è legalizzata. In Italia, al momento, potrebbero essere utilizzati i semi, anche se non è noto se contengano tutti gli allergeni responsabili della reazione allergica. Esiste un test commerciale in vitro, basato su un estratto di Cannabis, ma è stato rilasciato solo per ricerca (RUO). Del tutto recentemente è uscito un test multiplex fra i cui allergeni c'è anche Can s 3. Tale molecola, però, pur essendo un allergene maggiore della Cannabis, come sopra riportato, non è l'unico allergene e pertanto una diagnostica basata solo su questo allergene è meno sensibile, anche se più specifica rispetto ad una diagnostica in vitro basata su un estratto. Decuyper et al.(20), usando un cutoff di 0.1 kUA/L, hanno dimostrato, per estratto e Can s 3, sensibilità di 82% e 63% e specificità di 32% e 87%, rispettivamente. Va sempre tenuto presente, comunque, che Can s 3 è una nsLTP con elevata identità strutturale con nsLTP di altre specie vegetali,

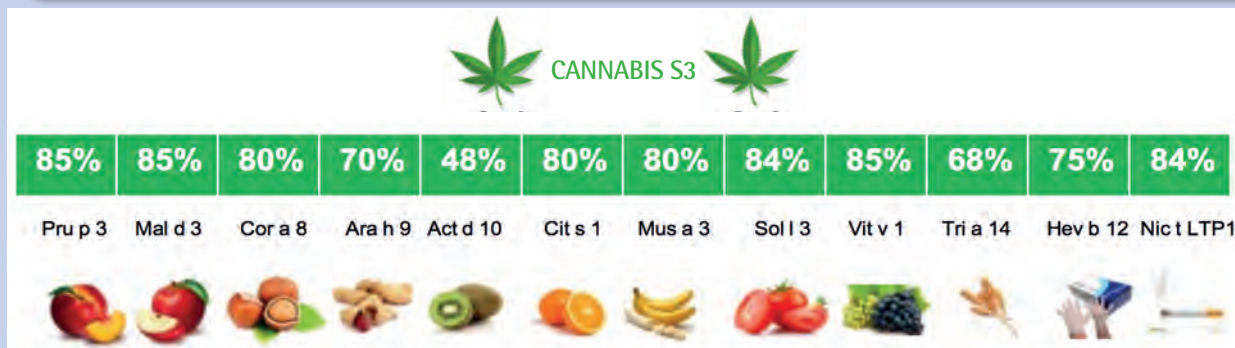
per cui una positività a Can s 3 non necessariamente rappresenta una sensibilizzazione primaria alla Cannabis, ma può rappresentare una cross-sensibilizzazione senza corrispettivo clinico.

Un'annotazione particolare, infine, va fatta per quanto riguarda i test di provocazione in vivo. Se, in linea teorica, essi potrebbero rappresentare il "gold standard" per confermare il ruolo eziologico della Cannabis nei casi di sospetta allergia a tale pianta, essi sono inficiati da diverse problematiche. La prima, analogamente a quanto descritto per i prick-prick, è legata ai vincoli legislativi in merito all'approvvigionamento del materiale per effettuare i test. La seconda è dovuta al fatto che la Cannabis può indurre iperattività bronchiale o broncodilatazione. Quest'ultima può essere fugace e legata all'effetto diretto dei cannabinoidi, la seconda, invece al fumo della sigaretta, contenente o meno tabacco (21). Per tali motivi, quindi, i test di provocazione



Figura 1

Identità strutturale di nLTP della Cannabis con altre nLTPs



Identità strutturali tra nsLTP della Cannabis (Can s 3) e nsLTP di pesca (Pru p 3), mela (Mal d 1), nocciola (Cor a 8), arachide (Ara h 9), kiwi (Act d 1), arancia (Cit s 1) banana (Mus a 3), pomodoro (Sol l 3). Uva (Vit v 1), grano (Tri a 14), tabacco (Nic t LTP1). Modificato da Decuyper II, et al. (5).



non sono usati nella pratica clinica. Un test funzionale che può avere un ruolo diagnostico, invece, è il test di attivazione di basofili (BAT), il quale può venir eseguito sia con estratti che con molecole (Can s 3), ove disponibili. Dai risultati di alcuni studi di ricerca esso sembra essere più specifico del dosaggio delle IgE specifiche (19,20), anche se, oltre alle

problematiche legate al reperimento dei materiali per l'esecuzione, il suo uso è ancora limitato a pochi laboratori.

In definitiva, quindi, in caso di sospetto di allergia alla Cannabis un possibile algoritmo diagnostico potrebbe essere quello in cui si parte, qualora disponibile, con un test in vivo o in vitro che utilizza un estratto, in quanto dotato di maggiore sensibilità. Se

il test dovesse risultare positivo, si può poi passare ad un test molecolare (attualmente l'unico allergene disponibile è Can s 3). Se anche tale test dovesse essere positivo l'allergia alla Cannabis è altamente probabile, anche se una sua negatività non può escludere la diagnosi finale, che in molti casi, quindi, rimane una diagnosi clinica, non suffragata da test diagnostici in vivo o in vitro.



## Bibliografia

1. Abel E, Marihuana: the first twelve thousand years. New York: Springer; 1980, Boston, MA.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug report, 2017. (ISBN: 978-92-1-1-148291-1, eISBN:978-92-1-060623-3, United Nations publications, Sales No.E.17.XI.6).
3. Liskow B, Liss JL, Parker CW. Allergy to marijuana. *Ann Inter med.* 1971; 75(4):571-573.
4. Larramendi CH, Lopez-Matas M, Ferrer A, et al. Prevalence of sensitization to Cannabis sativa. Lipid-transfer and thaumatin-like proteins are relevant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162(2):115-22.
5. Decuyper II, Rihs HP, van Gasse AL, et al. Cannabis allergy: what the clinician needs to know in 2019. *Exp Rev Clin Immunol* 2019;15(6):599-606.
6. Ebo DG, Swert S, Sabato V, et al. New food allergies in a European non-Mediterranean region: is Cannabis sativa to blame?. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 16:220-28.
7. Omidi A, Sauvage C, Vandezande LM, et al. La LTP di cannabis: une voie de sensibilisation aux LTP alimentaires. *Rev Fr. D'allergologie.* 2015;55:501-5.
8. Decuyper II, Faber MA, Sabato V, et al. Where there's smoke, there's fire: cannabis allergy through passive exposure. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016. Epub 2017/02/06. Doi:10.1016/j.jaip.2016.10.019.
9. Zuskin E, Kanceljak B, Schachter EN, et al. Immunological findings in hemp workers. *Environ Res* 1992; 59:350-61.
10. Herzinger T, Schopf P, Prybilla B, et al. IgE-mediated hypersensitivity reactions to cannabis in laboratory personnel. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:423-6.
11. Decuyper II, Van Gasse A, Faber MA, et al. Occupational cannabis exposure and allergy risks. *Occup Environ med* 2019; 76:78-82.
12. Gamboa P, Sanchez-Monge R, Sanz ML, et al. Sensitization to Cannabis sativa caused by a novel allergenic lipid transfer protein, Can s 3. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1469-60.
13. Armentia A, Castrodeza J, Ruiz-Munoz P, et al. Allergic hypersensitivity to cannabis in patients with allergy and illicit drug users. *Allergol immunopathol (Madr)*. 2011;39:271-9.
14. Rihs HP, Armentia A, Sander I, et al. IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from Cannabis sativa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:233-4.
15. Nayak AP, Green BJ, Sussman G, et al. Characterization of Cannabis sativa allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111:32-7.
16. Foti C, Damiani E, Zamboni CG, et al. Urticaria and angioedema to rubisco allergen in spinach and tomato. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:60-61.
17. Bastian-Net S, Reitsma M, Cordewener JHC, et al. IgE cross-reactivity of cashew nut allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;178:19-32.
18. Decuyper II, Rihs HP, Mertens CH. A new cannabis allergen in Northwestern Europe: The oxygen-evolving enhancer protein 2 (OEE2). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020, Apr 13.pii:S2213-2198(20)30330-5.
19. Decuyper II, Faber MA, Lapeere H, et al. Cannabis allergy: a diagnostic challenge. *Allergy* 2018; 73:1911-14.
20. Decuyper II, Van Gasse AL, Faber MA, et al. Exploring the diagnosis and profile of cannabis allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;7:983-9.
21. Boom JW, Kalterborn WT, Paoletti P, et al. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J*; 1987;295:1516-18.



# Intolleranza al lattosio: aggiornamento

D.ssa Paola Minale

Allergologa, Libera Professionista

D.ssa Elisa Proietti

Dietista, presso ASL 4 - Liguria

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 2: 74-84

## INTRODUZIONE

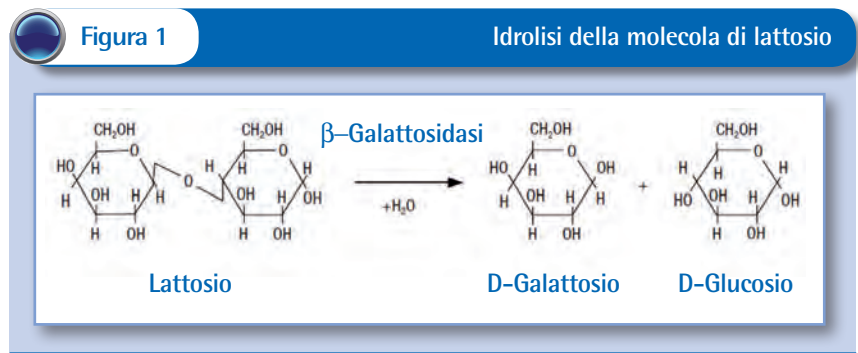
L'intolleranza al lattosio è la più diffusa tra le intolleranze da difetti enzimatici, causata dal deficit completo o parziale dell'enzima beta-galattosidasi (BG), condizione definita anche ipolattasia. L'enzima BG è responsabile della scissione del lattosio, un disaccaride composto da due monosaccaridi, D-glucosio e D-galattosio, uniti mediante legame glicosidico (Figura 1).

Il lattosio è il principale zucchero del latte dei mammiferi, infatti costituisce il 98% della frazione glucidica totale del latte. L'enzima appartiene alla famiglia delle  $\beta$ -d-galattosidasi, idrolasi presenti sull'orletto a spazzola degli enterociti, che sono cellule epiteliali della mucosa dell'intestino tenue. La BG, per rispondere alle esigenze fisiologiche del neonato, vede il suo picco massimo di produzione in concomitanza con la nascita: il processo è finemente regolato per permettere la nutrizione tramite l'allattamento materno. Con lo svezzamento, dal sesto mese di vita in poi, avviene una riduzione geneticamente programmata della sua attività, fino ad un 75-90% della sua funzionalità, ma in alcuni casi, fino a scomparire. Questo fenomeno è abituale negli altri mammiferi.

È importante distinguere tre situazioni cliniche differenti che impediscono una corretta digestione del lattosio: il deficit di BG (Tabella 1), il malassorbimento di lattosio e l'intolleranza al lattosio. Il deficit di attività della BG oltre alla già descritta riduzione fisiologica che inizia dopo la nascita, può essere anche dovuta alle rare forme genetiche di congenita assenza dell'enzima. Il malassorbimento di lattosio è il processo per cui il lattosio non è assorbito nell'intestino. L'intolleranza al lattosio è il quadro sindromico, somma di entrambe le condizioni precedenti e si manifesta con una sindrome clinica di gravità variabile.

Dalla condizione di ipolattasia, ne consegue il malassorbimento del lattosio. Nel momento in cui il disaccaride, non è di-

gerito e quindi idrolizzato a livello dell'intestino tenue, si accumula nel colon, rendendosi disponibile alla flora batterica per i processi fermentativi. I sottoprodotti delle reazioni sono gli acidi grassi a corta catena (butirrato, acetato, propionato), acqua e gas come CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub> (Figura 2). Gli acidi grassi a corta catena, presentandosi in concentrazioni elevate, irritano direttamente la mucosa intestinale e rendono meno efficienti le funzionalità di assorbimento idrico, accelerando l'attività motoria del colon con conseguente diarrea da effetto osmotico. L'iperproduzione di gas correla con la comparsa dei cosiddetti sintomi "gas-relati": meteorismo, flatulenza, "borborigmi", cioè rumori intestinali udibili, nausea, vomito e distensione addominale che





favoriscono la comparsa di dolore. Tuttavia, la maggioranza dei soggetti con intolleranza al lattosio può consumare quotidianamente un quantitativo modesto di lattosio, senza che si scatenino i classici sintomi. La mancata digestione del lattosio quindi non ne causa automaticamente un'intolleranza. La riduzione fino ad un 50% dell'attività  $\beta$ -galattosidasi è comunque sufficiente a garantire un'efficace digestione del lattosio.

Malassorbimento ed intolleranza non sono quindi necessariamente compresenti, infatti entrambe le condizioni sono manifestate da un 30-50% di pazienti ipolattasici. Le motivazioni per cui accade ciò, sono solo in parte conosciute. Sicuramente, un parametro da tenere in considerazione riguarda il livello di BG residua espressa dagli enterociti, ma di fondamentale importanza sono anche:

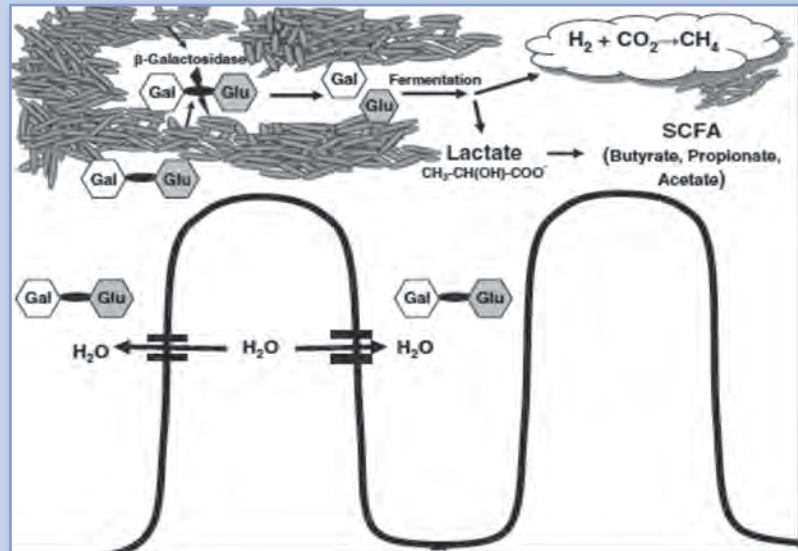
- la quantità di lattosio introdotta con la dieta: nel paziente con malassorbimento è noto che maggiore è il carico orale, più elevato è il rischio di sviluppare sintomi;
- la composizione del pasto, in quanto in grado di influenzare il tempo di svuotamento gastrico. I nutrienti che rallentano più efficacemente lo svuotamento gastrico sono i lipidi, proteine, fibre e carboidrati;
- il transito intestinale: un'accelerazione del transito riduce la possibilità di contatto tra BG e lattosio, impedendo all'enzima residuo di idrolizzare il substrato.

Più recentemente sono stati studiati ulteriori fattori che potrebbero favorire la



Figura 2

Fisiopatologia del malassorbimento di lattosio



da Lomer MCE et al, *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 27:93-103

comparsa della sindrome da intolleranza in soggetti con malassorbimento di lattosio (1-3). Uno di questi sembrerebbe riguardare la sensibilità viscerale: soggetti con ipersensibilità viscerale, possono percepire come fastidioso uno stimolo applicato a livello colico che in soggetti normosensibili risulterebbe altrimenti neutro e quindi facilmente i fattori intraluminali possono essere fonte di disagio a livello intestinale. Inoltre la composizione quali-quantitativa della flora batterica intestinale svolge un ruolo importante, considerato che determina specifici processi fermentativi. Infine i fattori psicologici contribuiscono significativamente ad influenzare la sintomatologia riferita dal paziente.

### EPIDEMIOLOGIA DELL'INTOLLERANZA AL LATTOSIO

Un' iniziale descrizione dell'intolleranza al lattosio risale a circa 400 anni prima di Cristo, grazie agli scritti di Ippocrate, ma solo negli ultimi 50 anni la condizione è stata delineata in maniera più chiara. L'ipolattasia primaria è sicuramente la condizione che riguarda maggiormente la popolazione mondiale adulta, interessandone il 75%. La distribuzione epidemiologica della patologia è molto particolare e prevede che nel Nord Europa, Nord America ed Australia si rilevino i minori casi di incidenza, con un 5% nel-



Tabella 1

### I POLATTASIA : i differenti quadri di deficit di BG

A causare il deficit di BG intestinale e quindi ipolattasia si distinguono tre possibili condizioni differenti:

#### ipolattasia congenita

molto rara, si eredita attraverso una trasmissione autosomica recessiva. Si pensa possa essere correlata a due alleli di un gene localizzato sul cromosoma 2. Si manifesta con diarrea acquosa che il neonato sviluppa sin dalla prima assunzione di latte. L'intolleranza permane per tutta la vita ed è necessaria quindi l'adozione di una dieta priva di lattosio.

#### ipolattasia primaria

si manifesta nell'adulto, è la forma più comune. Condizione geneticamente determinata, è caratterizzata dal declino progressivo dell'attività enzimatica; si ipotizza possa essere ereditata con una trasmissione autosomica recessiva, dominanza incompleta o una trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta.

#### Ipolattasia secondaria

forma acquisita, secondaria a patologie che determinano alterazioni della mucosa digiunale, con conseguente danno strutturale dei vili e perdita temporanea del corredo enzimatico: infezioni batteriche, virali o parassitarie, malattie infiammatorie intestinali (morbo di Crohn), malattia celiaca in fase non attiva e altre patologie gastrointestinali o condizioni post-chirurgiche. Il difetto può essere temporaneo e reversibile, infatti la produzione di BG lentamente può rientrare in ambiti fisiologici

la popolazione britannica e un 17% nella francese. Nel Sud America, Africa e Asia l'incidenza colpisce più del 50% della popolazione ed in alcuni paesi dell'Estremo Oriente sale al 100% della popolazione. In Italia il deficit di lattasi riguarda in media il 40-50% della popolazione: la prevalenza presenta un andamento crescente passando da Nord verso Sud, raggiungendo il 70% in Campania ed in altre regioni meridionali, come la Sicilia. Con il termine "non persistenza" di BG si intende la condizione fisiologica in cui la regolazione genica dell'espressione di BG

ne causa un progressivo declino, nel corso della vita umana e di altri mammiferi che per i primi mesi di vita si sono nutriti esclusivamente di latte. Si stima che in un terzo della popolazione, l'attività della BG si mantenga integra per tutta l'età adulta. Ciò riguarda specialmente le popolazioni dell'Europa del Nord, e sembra relazionata all'introito giornaliero del latte nella dieta. Il genotipo nord-europeo, africano, arabo e di tribù nomadi è caratterizzato dalla persistenza dell'attività beta galattosidasi. Da studi condotti sulla popolazione europea, la persistenza

o non persistenza della BG si è vista essere associata al polimorfismo puntiforme C/T13910 della sequenza genica di DNA adibito alla regolazione della BG: il genotipo CC è associato a ipolattasia (la BG residua non supera il 10% rispetto ai livelli della nascita) mentre, con la sostituzione di una sola base nucleotidica, si avrà il genotipo TT caratterizzato da persistenza di BG. La presenza di un genotipo CT, invece, predispone alla presenza di livelli di espressione intermedia di BG. Si ritiene che, nei portatori, il genotipo TT e quindi di persistenza della lattasi abbia rappresentato un elemento favorevole 10.000 anni fa con la diffusione dell'allevamento di animali da latte: il poter consumare elevati quantitativi di latte avrebbe costituito un vantaggio per la sopravvivenza in epoche di scarso raccolto. A suffragare questa ipotesi, sono le analisi genetiche effettuate prelevando campionamenti di DNA da reperti archeologici: il genotipo TT nel Nord Europa era estremamente raro prima dell'introduzione del latte nella dieta delle persone adulte. Nel tempo si è perciò creato un processo di selezione naturale verso quelle popolazioni che potevano contare sul latte nella dieta soprattutto in periodi di carestie.

### DIAGNOSI E HBT LE POSSIBILI METODOLOGIE

I test diagnostici permettono di associare i sintomi spesso aspecifici ed imputati all'intolleranza, ad un quadro effettivamente dimostrato di deficit di BG. Prima di aver scoperto il test del respiro (Hydro-



gen BreathTest) che con una specificità del 97,6 % indica la presenza di malassorbimento del lattosio, veniva effettuato il dosaggio della glicemia sierica, a distanza di 30 minuti dall'assunzione di un carico di lattosio di 50 g. Più recentemente per la diagnosi di deficit di BG si è ricorso alle biopsie della mucosa digiunale, tramite la quale è possibile valutare lesioni istologiche: il test però risulta essere eccessivamente invasivo e costoso per una patologia di non grave entità e può essere inficiato dalla distribuzione disomogenea della BG sulla mucosa intestinale. Un ulteriore test di diagnosi possibile è rappresentato dalla ricerca genetica con determinazione del genotipo: può essere utilizzata per stabilire una diagnosi di ipolattasia primaria o secondaria. Il test non è però eseguibile routinariamente, per via degli ingenti costi.

L'HBT misura la concentrazione di idrogeno espirato a seguito della somministrazione di un substrato a dose prestabilita (lattosio), specificamente definito come aumento superiore a 20 ppm in un'espiazione. L'assenza dell'enzima atto a metabolizzare il lattosio (BG), lo sottopone a processi di fermentazione da parte della flora batterica intestinale, con un aumento di rilascio di idrogeno espirato, derivante da sottoprodotti di metano contenenti idrogeno. Tali reazioni comportano quindi un notevole incremento nella produzione di idrogeno (H<sub>2</sub>) che tenderà ad essere eliminato attraverso la respirazione. L'aumento di 20 ppm di H<sub>2</sub> nell'espiazione, rispetto ai valori basali precedenti la somministrazione, segnala la presenza di malassorbimento, che si distingue in entità lieve, moderata o grave.

In condizioni fisiologiche, nell'intestino, si produce un quantitativo minimo di H<sub>2</sub>. Mentre il breath-test ha lo scopo di definire il quadro di malassorbimento di lattosio, per definire l'intolleranza, cioè la manifestazione clinica di malassorbimento, vengono valutati i sintomi soggettivi utilizzando scale di valutazione e questionari validati.

### BREATH-TEST AL LATTOSIO: PREPARAZIONE ALL'ESAME STRUMENTALE E LA DIETA DEL GIORNO PRIMA DEL TEST

La metodologia è molto semplice, non invasiva. Il paziente si presenta alla mattina dell'esame, a digiuno, dopo aver seguito una scrupolosa preparazione, per consentire un'adeguata specificità e sensibilità del test. Si preleva inizialmente

un campione di respiro basale, facendo soffiare il paziente, tramite un boccaglio monouso, all'interno di una sacca sterile in dotazione (Figura 3). In seguito si somministra il marker ritenuto responsabile dei sintomi gastrointestinali (nel caso del breath-test al lattosio, viene assunto tale zucchero) e si raccolgono dei campioni di aria ad intervalli regolari, ogni ora, per un tempo massimo di 3 ore. I dosaggi più utilizzati prevedono la somministrazione di 20-25 g di lattosio, corrispondenti a 400-500 ml di latte.

Durante tutto l'esame, il paziente dovrà restare a riposo in sala d'attesa. La durata del breath-test al lattosio è di 4 ore totali, a meno che il risultato dell'espiazione non si positivizzi prima delle tre prelevazioni dell'espiazione. Per non inficiare il risultato dell'esame, è importante seguire alcune regole, elencate di seguito:

a. 15 giorni prima dell'esame sospendere antibiotici, estratti pancreatici, farmaci

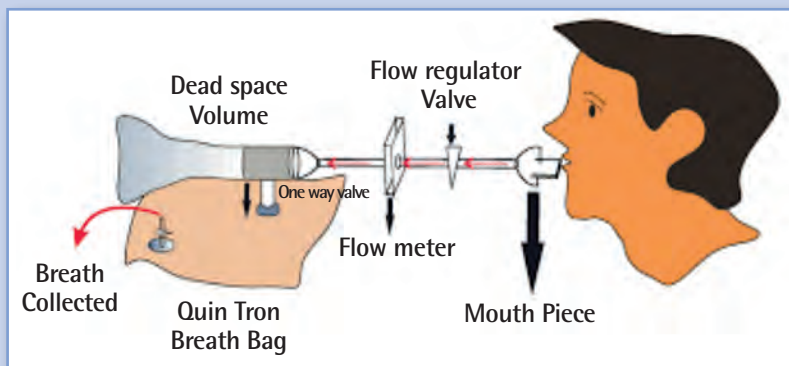
**Figura 3** Apparecchio per l'esecuzione del breath-test al lattosio





Figura 4

Principio del breath-test



antiacidi o antisecretivi (gastroprotettori), inibitori di pompa protonica, probiotici.

**b.** 3 giorni prima dell'esame sospendere fermenti lattici, lassativi o antidiarroidici.

**c.** Alimenti permessi: la sera prima dell'esame mangiare solo ed esclusivamente riso, carne non conservata, uova, pesce, condire solo con olio e sale (no limone) e bere solo acqua (gasata o non gasata).

**d.** Alimenti non permessi: la sera prima dell'esame non mangiare farinacei (pane, pasta, legumi), frutta, verdura, insaccati, latte e prodotti lattiero-caseari ed alimenti contenenti lattosio, anche come additivo.

**e.** Il giorno prima e la mattina stessa dell'esame, si eviti di fumare: il fumo altera la composizione gassosa del respiro riducendo l'attendibilità della prova.

**f.** Dalle ore 21.00 del giorno precedente l'esame, osservare un digiuno completo fino alla mattina dell'esame in cui è necessario rimanere a digiuno anche di acqua.

**g.** La mattina dell'esame non prendere farmaci.

Sono possibili false negatività in caso di terapia antibiotica effettuata entro 30 giorni dall'esecuzione del test. Falsi positivi sono meno frequenti e legati alla presenza di una sovracrescita batterica nel piccolo intestino. Nel caso siano pazienti diabetici a doversi sottoporre al test, il medico specialista effettuerà prima opportuni accertamenti.

### BREATH-TEST: UNITÀ E SPECIFICITÀ

Il breath-test si rivela un prezioso ausilio molto versatile per la diagnosi di differenti intolleranze alimentari, sindromi da malassorbimento, o altri disturbi digestivi che possono entrare in diagnosi differenziale con l'intolleranza al lattosio. Ad esempio, la sindrome dell'intestino irritabile (Irritable Bowel Syndrome o IBS) e sindrome da iperproliferazione batterica intestinale (Small Intestinal Bacterial Overgrowth o SIBO) causano una sinto-

matologia frequentemente aspecifica e di difficile inquadramento diagnostico.

Oltre al breath-test al lattosio, esistono perciò altre tipologie di test del respiro. È possibile infatti diagnosticare un quadro di intolleranza alimentare o di malassorbimento di zuccheri, la presenza a livello gastrico del batterio *Helicobacter Pylori* o la sindrome da overgrowth batterica nell'intestino tenue. A prescrivere l'esame strumentale del breath-test è il medico, in presenza di sintomi specifici e riconducibili ad un'intolleranza o a malassorbimento di zuccheri. La suddivisione funzionale degli zuccheri distingue quelli fisiologicamente biodisponibili od assorbibili come il lattosio, il fruttosio, il glucosio e il sorbitolo da quelli non assorbibili quali lo xilosio, lattulosio. Il principio del breath-test è il medesimo per tutte le tipologie: viene raccolto un campione dell'espriato del paziente prima e dopo l'assunzione della specifica sostanza somministrata, ritenuta responsabile della comparsa dei sintomi, ad intervalli regolari (Figura 4).

### UREA BREATH-TEST

È il test utilizzato per diagnosticare l'infezione da *Helicobacter Pylori* (HP), agente eziologico di diverse patologie, come la gastrite cronica di tipo B. L'UBT si effettua dopo un periodo di digiuno di almeno 6 ore. Per ottenere il campionamento dell'aria espirata, il paziente soffia tramite un boccaglio all'interno di una provetta (BASE). Trascorsi 10 minuti dalla somministrazione di due compresse di urea, viene richiesto un ulteriore soffio all'interno della seconda provetta





(POST). Se nel secondo campione si rileva la presenza di un determinato isotopo, ciò è indicativo della presenza di HP.

### FRUTTOSIO BREATH-TEST

Test finalizzato a valutare un potenziale malassorbimento di fruttosio, causa di meteorismo, flatulenza, e diarrea. Il fruttosio è un monosaccaride, presente prevalentemente sotto forma di saccarosio, e quindi complessato con il glucosio. È lo zucchero prevalente nella frutta, nella verdura e nel miele. L'aldolasi è l'enzima che metabolizza il fruttosio: si trova in differenti tessuti ed organi come nel fegato, nel rene, nel muscolo scheletrico e nel miocardio. Anche in questo caso, il paziente tenuto a digiuno, soffia in un'apposita sacca per il prelievo del campionamento di aria. Successivamente viene somministrato un quantitativo noto di fruttosio e si invita il paziente a soffiare nuovamente all'interno della sacca in dotazione, ogni 30 min. per 4 ore. A seconda della concentrazione di idrogeno che si riscontra nei campioni è possibile stabilire se vi è o meno un'intolleranza al fruttosio. I soggetti affetti da intolleranza al fruttosio presentano un difetto di aldolasi: i primi sintomi possono comparire fin dalla primissima infanzia con l'assunzione di frutta, verdura ed alimenti zuccherati. L'idrogeno sarà presente in maggiori quantità nei soggetti che non sono in grado di metabolizzare correttamente il fruttosio in quanto tale zucchero, non essendo assorbito dall'intestino tenue, arriverà in alte dosi a livello colico, dove sarà trasformato in idrogeno dai batteri presenti. L'idrogeno, essendo un gas, sarà presente nel respiro e la sua quantità

sarà direttamente proporzionale al grado di intolleranza verso tale composto. La durata del breath -test al Fruttosio è di 4 ore totali.

### SORBITOLO BREATH-TEST

Per la diagnosi della celiachia e di altre patologie che provocano malassorbimento, viene effettuato il sorbitolo breath-test. In pazienti celiaci non sottoposti a dieta aglutinata, si osserva infatti un importante malassorbimento di sorbitolo. Il test avviene nelle modalità descritte precedentemente, con l'unica differenza del marker somministrato, il sorbitolo. Dalla concentrazione di idrogeno riscontrata nei campioni, è possibile diagnosticare un'intolleranza al sorbitolo.

### OVERGROWTH BATTERICO BREATH-TEST

La sindrome da iperproliferazione batterica intestinale nota con l'acronimo di SIBO, provoca sintomi a livello intestinale come meteorismo, calo ponderale, astenia e diarrea cronica. La flora batterica che colonizza l'ultimo tratto di intestino tenue è fisiologicamente in percentuale molto ridotta ed è incapace di fermentare zuccheri. Quindi se si assiste ad un aumento della proliferazione e colonizzazione stabile nella stessa regione, gli zuccheri possono essere fermentati, con una risultante produzione di idrogeno.

Questa situazione può essere facilmente diagnosticata in modo non invasivo effettuando un Breath test con il Lattulosio o con il Glucosio. Anche in questa tipo-

logia di test il paziente, a digiuno, soffia in una apposita sacca. Viene poi somministrata una dose prefissata di glucosio, quindi si preleva un campione di respiro ogni 15 min. per 2 ore. A seconda della concentrazione di idrogeno che si riscontra nei campioni è possibile stabilire se vi è o meno una sindrome da contaminazione batterica. La durata del Breath test al Glucosio è di 2 ore totali. I pazienti diabetici per ovvi motivi non si possono sottoporre al breath -test al glucosio. I sintomi più comuni indicativi per effettuare un test della SIBO sono: nausea, flatulenza, diarrea, stipsi, malnutrizione, sindrome dell'intestino irritabile (IBS), sindrome della perdita di impermeabilità della mucosa intestinale (Leaky Gut Syndrome). Il trattamento farmacologico della SIBO prevede un breve ciclo di antibiotici, prescritti dal medico.

### LATTUOSIO BREATH-TEST

Per individuare un'alterazione del transito intestinale viene somministrato il lattulosio, uno zucchero non assorbibile che viene metabolizzato nel colon con conseguente produzione di idrogeno. Si prelevano campioni di espirazione ogni quarto d'ora per 4 ore, successivi alla somministrazione di lattulosio.

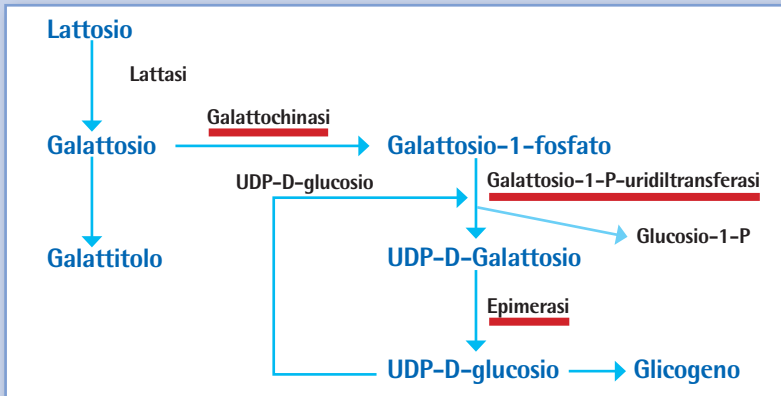
### BG E METABOLISMO DEL LATTOSIO

Il lattosio è presente in soluzione nel latte di mammiferi e nei prodotti derivati: in quello vaccino ne sono contenuti 4,9 g su 100g. La sua produzione risiede a



Figura 5

La via di Leloir



Essa prevede quattro reazioni per convertire il galattosio in glucosio, così da poter essere utilizzato dall'organismo ed accedere alla via glicolitica. Rappresenta un pathway utilizzato anche dai batteri lattici per produrre acido lattico ed incrementare la resa. Alla molecola di galattosio viene aggiunto un gruppo fosfato, grazie all'enzima galattochinasi, ottenendo galattosio 1-fosfato. Il secondo enzima del processo è la galattosio 1-fosfato uridil-transferasi: enzima che lega il galattosio-1-fosfato ad una molecola di uridina e permette di ottenere una molecola di glucosio 1-fosfato e una di UDP-galattosio. Lo scheletro dell'UDP-galattosio è dunque epimerizzato a UDP-glucosio. La configurazione dell'ossidrilico in posizione 4 viene invertita dall'enzima UDP-galattosio 4-epimerasi. Infine, il glucosio-1-fosfato prodotto dal galattosio è isomerizzato a glucosio-6-fosfato dalla fosfoglucomutasi, altro enzima utilizzato nella sintesi del glicogeno, appartenente alla classe delle cosiddette isomerasi. Mutazioni a carico di tre dei quattro enzimi che intervengono nel processo di conversione del galattosio in glucosio, possono determinare la condizione patologica di galattosemia: malattia metabolica genetica rara, caratterizzata da un difetto nel metabolismo del galattosio.

livello della ghiandola mammaria ed è sintetizzato grazie all'azione della lattosio sintetasi: l'enzima lega una molecola di D-galattosio tramite legame  $\beta$ -1,4 glicosidico ad una di D-glucosio. Il lattosio non è assorbibile dall'uomo in quanto tale, pertanto è necessario che venga idrolizzato dalla BG: con la reazione  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) glicosidasi da parte dell'enzima, vengono rilasciate le componenti monosaccaridiche, glucosio e galattosio. La BG contiene due siti attivi: il primo idrolizza

il lattosio nei due monosaccaridi glucosio e galattosio, il secondo idrolizza la florizina e alcuni glicosfingolipidi alimentari, il che rende l'espressione dell'enzima necessaria durante tutto il corso della vita. Si parla per questo anche di lattasi-florizina idrolasi.

Anche la BG batterica presente nello yogurt è in grado di idrolizzare lo zucchero del latte nei due monosaccaridi costituenti. La BG si trova sulla membrana apicale degli enterociti, cellule epi-

teliali dotate di microvilli, estroflessioni digitiformi, che aumentano la superficie di assorbimento dell'intestino, organizzandosi in una particolare conformazione chiamata ad "orletto a spazzola". Gli enterociti sono massimamente espressi nel tratto medio-digiunale. L'optimum di attività della BG risulta essere ad una temperatura di 48°C e ad un pH vicino alla neutralità (6,5). L'enzima è codificato dal gene LacZ già all'ottava settimana di gestazione e raggiunge l'apice di espressione al termine della gravidanza. È particolarmente attivo ed espresso alla nascita. Perché il galattosio ottenuto possa entrare nell'enterocita, un trasportatore attivo detto SGLT1 (Sodium-dependent Glucose coTransporter 1) cotrasporta, contro gradiente di concentrazione, una molecola di galattosio insieme a due ioni Na<sup>+</sup>. Il gradiente fisiologico di Na<sup>+</sup> verrà mantenuto dal lato basale delle cellule epiteliali grazie alla pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasi. SGLT1 media l'ingresso nell'enterocita, sia del galattosio che del glucosio, poiché dal punto di vista chimico sono molto simili. L'enzima ha un'affinità molto alta per il glucosio e lavora sempre a velocità massima. A seguito dell'azione dei trasportatori, dal lato basale dell'enterocita, i monosaccaridi passeranno alla circolazione sanguigna, raggiungendo il fegato dove subiranno un processo di fosforilazione. In seguito, intraprenderanno rispettivamente la via glicolitica (glu) o la via di Leloir (gal) al fine di essere utilizzati come substrati energetici (Figura 5). Parte del galattosio non sarà metabolizzato per produrre energia attraverso la via di Leloir ma sarà invece canalizzato a diventare un importante costituente dei fosfolipidi



e di glicoproteine. Come noto il gal ha un'azione fondamentale nel comporre la guaina mielinica delle fibre nervose. Da notare che il gal, oltre a costituire i prodotti lattiero-caseari, il gal sembra essere presente anche in alimenti di origine vegetale come frutta secca, legumi, cereali, tuberi e verdure. con la differenza che in questi è presente in quantità infinitesimale si trova spesso impegnato in legami resistenti all'attacco degli enzimi digestivi dell'uomo, per cui risulta inaccessibile.

## SINTOMI DELL'INTOLLERANZA AL LATTOSIO

I sintomi si manifestano sotto forma di molteplici sfumature, caratterizzando un quadro patologico più o meno grave. Spesso però si ritiene di essere intolleranti al lattosio sulla base di percezioni soggettive e associazioni arbitrarie che portano a convinzioni errate e ad adottare comportamenti rischiosi, come quelli di eliminare latte e derivati dalla dieta, senza verificare precedentemente con uno specialista la reale necessità di tale misura. L'oggettiva verifica della responsabilità del lattosio nel provocare sintomi è di estrema importanza sia per una diagnosi e per una terapia corretta. Aderire ad una dieta molto restrittiva per evitare di incorrere in fastidiosi disturbi gastrointestinali presumibilmente attribuiti al lattosio, comporta un aumentato rischio di sviluppare sindromi carenziali. Infatti, l'eliminazione di latte e derivati, se non supportata dall'introduzione di alimenti alternativi, non permette di soddisfare i fabbisogni giornalieri di calcio. In età giovanile, l'ef-

fetto è di un mancato raggiungimento di adeguati livelli di mineralizzazione ossea, mentre in età peri-menopausale, post-menopausale e senile è favorito lo sviluppo di uno stato di osteoporosi. Inoltre, è stato recentemente dimostrato un aspetto curioso che associa la percezione di pazienti di essere intolleranti al lattosio allo sviluppo di ipertensione e diabete mellito di tipo 2 (4). Da ulteriori evidenze scientifiche, si è visto come il consumo abituale di latte e derivati possa essere correlato ad una minore incidenza di carcinoma del colon (5,6).

Il paziente adulto intollerante al lattosio può mostrare una sintomatologia che varia in relazione al carico giornaliero di lattosio, all'attività residua della lattasi ed alle caratteristiche individuali: velocità di transito gastrointestinale, composizione e proprietà della flora batterica del colon, dieta più o meno ricca in fibre. I sintomi normalmente compaiono da 30 minuti a 2 ore dall'ingestione di cibo contenente lattosio e riguardano: flatulenza, diarrea alternata a stipsi (causata da una ridotta motilità intestinale, come conseguenza all'accumulo di metano), dolori addominali, borborigmi, meteorismo, nausea e vomito. Più raramente sono riferiti i seguenti sintomi extra-intestinali: mal di gola, dolori articolari e muscolari, sonnolenza, vertigini, ulcere del cavo orale, acne, prurito, riniti. Frequentemente alcuni pazienti non attribuiscono i sintomi sovraccitati all'assunzione di lattosio, ma piuttosto alla presenza di patologie associate come colon irritabile e/o diverticolosi del colon.

L'allergia alimentare è una reazione aversa a proteine contenute negli alimenti,

che essendo riconosciute dall'organismo come eterologhe, attivano il sistema immunitario. Gli anticorpi di classe IgE sono adibiti a legare gli allergeni, ma in seguito a questo legame vengono rilasciati in circolo mediatori chimici responsabili dei tipici sintomi dell'allergia (es. istamina). Le manifestazioni allergiche dell'allergia alimentare possono essere lievi o possono raggiungere un'elevata intensità fino ad arrivare allo shock anafilattico, evento fortunatamente raro. Tutte le reazioni compaiono a breve distanza dall'assunzione dell'alimento incriminato (da pochi minuti ad un massimo di qualche ora) e sono tanto più gravi quanto più precocemente insorgono.

Le intolleranze alimentari invece si distinguono in 3 tipologie: intolleranze enzimatiche, farmacologiche o da meccanismi non definiti (additivi). Tra le intolleranze enzimatiche, la più diffusa è l'intolleranza al lattosio. Queste provocano sintomi a prevalenza gastroenterica che sono spesso sovrapponibili a quelli delle allergie alimentari, ma sono dose dipendente variando in relazione alla quantità ingerita dell'alimento non tollerato. Inoltre il sistema immunitario non è coinvolto, si tratta di un problema metabolico in cui frequentemente sono gli zuccheri a non essere digeriti e non proteine a scatenare una reazione come nel caso delle allergie (Figura 6).

Una dieta scorretta o alterazioni gastrointestinali come sindrome da intestino irritabile, gastrite, reflusso gastro-esofageo, diverticolite, calcolosi colecistica determinano una sintomatologia attribuita, spesso erroneamente all'intolleranza alimentare.



Benché circa una persona su tre ritenga di essere "allergica" ad uno più alimenti, l'allergia alimentare interessa il 2-4% della popolazione adulta. La comunità scientifica è concorde nel ritenere che le uniche due intolleranze esistenti siano l'intolleranza al lattosio e la celiachia, quest'ultima definita come un'intolleranza permanente al glutine su base autoimmune. Non è quindi scientificamente provata l'esistenza di un'"intolleranza al latte o ai latticini": i test che diagnosticano queste ipotetiche intolleranze (tutti eseguiti al di fuori di contesti ospedalieri e non effettuati dallo specialista allergologo) sono privi di attendibilità, spesso frutto di manovre di marketing farmaceutico (10-14)

### LATTI MAMMIFERI A CONFRONTO E CONTENUTO DI LATTOSIO NEI PRODOTTI LATTIERO-CASEARI

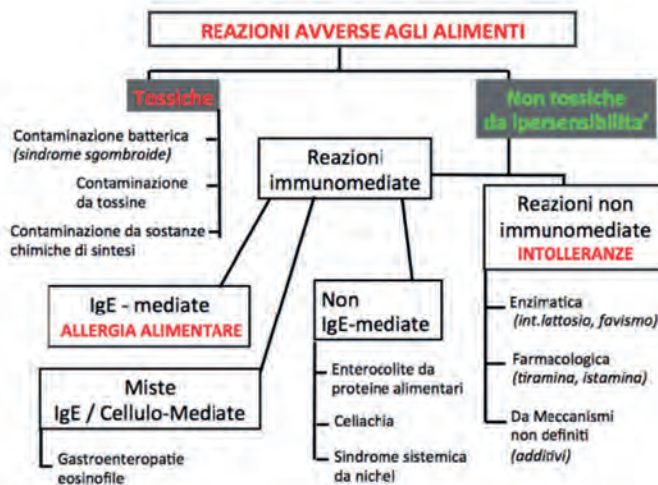
Il latte è un nutriente cardine della dieta: nutrimento esclusivo del neonato nei primi mesi di vita ed alimento completo anche per l'adulto, poiché carente solamente di qualche vitamina e di ferro. L'unicità a livello nutrizionale è dimostrata dal suo costante utilizzo nell'alimentazione umana, sin da tempi molto antichi. Addirittura Siracide cita il latte nella Bibbia (39:26) come elemento di prima necessità insieme all'acqua, al fuoco, al ferro, al sale, alla farina di frumento, al succo d'uva, all'olio, al miele e ad un vestito.

Il latte materno, oltre a proteine ad alto valore biologico, grassi, vitamine, minerali ed altri importanti principi attivi, contiene degli oligosaccaridi. Questi



Figura 6

Differenze tra allergia e intolleranza alimentari



composti, formati dall'unione di circa 3-10 unità monosaccaridiche, svolgono un'azione prebiotica, favorendo lo sviluppo della flora batterica intestinale del lattante, specialmente dei bifidobatteri, che hanno il ruolo di proteggere per competizione l'apparato gastrointestinale di neo formazione del bambino, dall'ingresso di agenti patogeni.

Il lattosio è utilizzato come additivo negli alimenti ed eccipiente nei farmaci: si trova infatti in più del 20% dei farmaci che richiedono ricetta medica, nel 6% circa dei farmaci da banco e anche nelle preparazioni di integratori alimentari. Alcuni alimenti annoverano tra gli ingredienti: latte, latte in polvere, latte scremato in polvere, siero di latte, siero di latte in polvere e scotta. Questi ingredienti sono impiegati in miscele di spezie, dolci e prodotti da forno (pasticcini, biscotti, cioccolato), in panificazione, piatti pronti, in-

saccati e bevande e naturalmente devono essere indicati nelle etichette.

### DIETOTERAPIA NEL PAZIENTE CON IPOLATTASIA: ASSUNZIONE DI LATTOSIO, RESTRIZIONI E REINTRODUZIONI

L'unico trattamento per i pazienti intolleranti al lattosio risulta essere l'esclusione di lattosio dalla propria alimentazione. Questa misura rimane strettamente necessaria soltanto nel caso di forte carenza della BG, come nell'intolleranza congenita o nell'intolleranza secondaria (in questo caso per un tempo limitato) (Tabella 2). Nella maggior parte degli altri casi infatti, in cui l'attività BG risulti ridotta, si dovranno semplicemente limitare gli apporti di lattosio a 8-10g al giorno. Numerose evidenze confermano che la



condizione di ipolattasia permette ugualmente di assumere modeste quantità di latte, poiché anche individui intolleranti al lattosio sono in grado di tollerarne mediamente fino a circa 5-10 g di lattosio (corrispondenti ad una tazza da 200 ml di latte) in singola dose, specialmente se assunti nel contesto di pasti completi, che prevedano cioè altri alimenti, in particolare ricchi di grassi e proteine (nutrienti in grado di rallentare il transito intestinale). Ne consegue che i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a reintrodurre il lattosio in quantità controllate e progressivamente tollerate in modo da non incorrere in carenze nutrizionali, quali quella di calcio. Viene suggerita in tal caso una terapia di modifica su tre fasi:

1. fase di privazione, viene escluso quasi totalmente il lattosio per circa due settimane, per ridurre al minimo i sintomi (eliminando anche alimenti che contengono lattosio “nascosto”);
2. fase di prova, in cui verrà gradualmente reintrodotta una quota giornaliera di lattosio per testare la tolleranza individuale (sarà importante monitorare le quantità precise assunte e i relativi sintomi);
3. fase di reintroduzione, in cui una volta determinato il quantitativo tollerato e come modularne l’apporto, verranno reintrodotti gli alimenti selezionati contenenti lattosio.

### APPROCCIO ALLA DIETA PRIVA DI LATTOSIO

Per soddisfare le esigenze delle persone con difficoltà nel digerire il lattosio, un crescente numero di prodotti alternativi

sono offerti dal mercato mondiale.

Tra questi, spiccano gli alimenti etichettati come “naturalmente privi di lattosio” o “a basso contenuto di lattosio” in cui il quantitativo è rispettivamente inferiore a 0,1 g/100g o 0,5 g/100g, come nel caso di latti fermentati o formaggi sottoposti a una lunga stagionatura. Un alimento tollerabile per alcuni soggetti intolleranti è rappresentato dallo yogurt, in quanto lo *Streptococcus thermophilus* aggiunto ad esso produce una BG attiva durante il suo transito nel tubo digerente. Inoltre, stanno riscuotendo un successo notevole i prodotti lattiero- caseari lactose free, che vantano gli stessi valori nutrizionali degli analoghi prodotti contenenti lattosio. Il latte delattosato, o HD (High Digestible) ad

esempio, è l’alimento modificato dall’uomo al fine di permettere ai soggetti carenti di BG di consumare il latte animale senza incorrere nella spiacevole sintomatologia gastro-enterica dell’intolleranza al lattosio. Ottenuto tramite un processo di idrolisi enzimatica, risulta predigerito ed in grado di apportare ugualmente all’organismo gli zuccheri semplici costituenti del lattosio, glucosio e galattosio in quantità equimolecolare. Con il processo chimico di idrolisi enzimatica previsto per la delattosazione del latte, è possibile ridurre la concentrazione di lattosio fino ad oltre il 70% del suo valore iniziale.

L’efficacia e la tollerabilità del latte a cui è stata aggiunta una frazione enzimatica ricca di BG, ottenuta da stipiti di Saccha-

**Tabella 2** Contenuto di lattosio per 100g di alimento

Alimento (100g)	Contenuto di lattosio (g)
• Latte vaccino intero	4,8
• Latte vaccino parzialmente scremato	4,9
• Latte vaccino magro (scremato)	4,9
• Latte di capra	4,2
• Latte di bufala	4,9
• Latte in polvere intero	35,1
• Latte in polvere magro	50,5
• Yogurt	3-4
• Ricotta fresca vaccina	4,0
• Ricotta romana di pecora	3,2
• Formaggi	6
• Formaggi freschi (crescenza, caprino, mozzarella)	1-3
• Emmental e formaggi a pasta semidura	0,1
• Parmigiano Reggiano, Grana Padano e formaggi a pasta dura	0
• Latte umano	7,0



romyces, è stata testata su soggetti intolleranti al lattosio tra cui alcuni pazienti con gastrectomia o con sindromi secondarie da malassorbimento ed ha fornito una soddisfacente risposta terapeutica. Lo stesso alimento risulta preziosissimo anche per soggetti colpiti da sindromi intestinali, come la sindrome del colon irritabile, che per non incorrere in fastidiosi sintomi intestinali, rinunciano al latte (15-17). Le BG solubili sono monouso, vengono introdotte nel latte prima o dopo il trattamento termico, e per il loro utilizzo devono essere rispettati diversi fattori, come il pH, la temperatura, il tempo di contatto tra enzima e substrato, l'attività

enzimatica e i costi. Per ridurre lo stesso zucchero si può ricorrere ad un processo termico, operando ad una temperatura compresa tra i 110°C ed i 130°C. L'idrolisi chimica però ha il notevole vantaggio di non andare ad attaccare la componente organolettica e gustativa del latte, a differenza del processo termico che ne modifica inevitabilmente il colore, imbrunendo o ingiallendo, il gusto che acquisisce un inequivocabile sapore di cotto.

Come noto si trovano oggi in commercio diversi prodotti senza lattosio o con ridotto contenuto in lattosio quali lo yogurt, la mozzarella, lo stracchino ed altri prodotti lattiero-caseari. I latticini

lactose-free comprendono caratteristiche nutritive paragonabili a quelle dei latticini tradizionali, compreso l'apporto di calcio.

Formaggi più stagionati come il parmigiano, il grana, il gorgonzola, contengono invece solo lattosio in tracce per via dei processi produttivi e di stagionatura mentre la mozzarella o altri formaggi a prevalenza caseinica ne contengono in maniera minima per via dell'eliminazione del siero in cui lo stesso risulta disciolto.

Nel prossimo numero faremo brevi cenni su potenziali approcci terapeutici come quello per es. rappresentato dall'uso di probiotici.



## Bibliografia

1. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. NIH Consensus Development Conference Statement: lactose intolerance and health. *NIH Consensus State Sci Statements* 2010;27:1-27.
2. Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, et al. Visceral hypersensitivity and intolerance symptoms in lactose malabsorption. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:887-95.
3. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006;136:1107-13.
4. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, et al. Selfperceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011;94:191-8.
5. A. R. Vieira, L. Abar, D.S.M. Chan et al.-Norat Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, 1; 2017.
6. D. Aune, R. Lau, D. S. M. Chan et al.-Norat Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann. Oncol* 2012; 23:37-45.
7. Documento condiviso Allergie ed intolleranze alimentari 2014- Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi ed Odontoiatri -Host e Halken 1990.
8. Mohammed Osman.- Donkey milk-based formula: A substitute for patients with cow's milk protein allergy *Sudan J Paediatr*. 2011; 11(2): 21-24.
9. Koletzko S et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 ;55(2):221-9.
10. B. Wüthrich, J.P. Lantin. Test alternativi sulle intolleranze alimentari: non affidabili e non riproducibili. *Tribuna Medica Ticinese*, marzo 2014.
11. A. Steven, O. Stapel. R..Asero et al-Testing for IgG4 against food is not recommended as a diagnostic tool. *EAACI Task force report. Allergy* 2008;793-796.
12. Senna G, et al. Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004 Apr;36(4):139-45.
13. B. Wüthrich. Unproven techniques in allergy diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; Vol. 15(2): 86-90.
14. Ortolani C, Brujinzeel -Koomen C, Bengtsson U, et al- Position Paper : Controversial aspects of adverse reactions to food. *Allergy* 1999; 54 : 27.
15. A.Franzè, A. Bertelè *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale- Giugno 2010*.
16. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Lactose intolerance in clinical practice - myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27;93-103.
17. Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen Breath Tests. *Gut* 2006;55:297-303.



# Immunoterapia specifica in epoca di COVID-1

Dr. Enrico Compalati

*Direzione Medica  
Lofarma*

Not Allergol 2018; vol. 38: n. 2: 85-88

**È** ormai risaputo che l'immunoterapia specifica con allergeni rappresenti un trattamento medico capace di agire sui meccanismi alla base delle risposte allergiche e pertanto potenzialmente in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica (1, 2). Essa consiste nel somministrare in modo ripetuto, sistematico e ad intervalli regolari dosi progressive dell'allergene in causa per modulare una non immediata risposta protettiva del sistema immunitario (iposensibilizzazione), che permetta di ridurre o eliminare i sintomi allergici provocati dal contatto con gli allergeni stessi. Si evince da tali considerazioni l'importanza della continuità per questo presidio terapeutico, spesso ostacolata dalle ripercussioni della pandemia da Coronavirus in termini di interruzione dei servizi sanitari.

In Italia, secondo i dati 'FederAsma e Allergie', fino a 10 milioni di persone ogni anno, ad inizio primavera, sono costrette a soffrire di disturbi respiratori stagionali (3). Esistono poi allergeni che hanno caratteristiche di permanenza continua, come gli acari della polvere domestica e i derivati epidermici animali. Numerosi studi controllati e metanalisi hanno concluso

che l'immunoterapia è potenzialmente efficace nel ridurre i sintomi delle alte e basse vie aeree; talvolta è capace di ridurre la flogosi bronchiale e migliorare la funzionalità respiratoria, oltre a favorire una riduzione di utilizzo di farmaci sia relievier che controller (4, 5). I benefici possono durare per anni dopo che un trattamento sufficientemente prolungato è stato efficacemente concluso, in maniera 'compliance' alle prescrizioni e con la dovuta continuità (6).

Pur non essendo raccomandata come trattamento stand-alone per l'asma, l'immunoterapia può avere un effetto add-on nel preservare il controllo di certe forme di malattia (7). L'asma è una malattia eterogena caratterizzata da diversi fenotipi ed un insieme di sintomi specifici (respiro sibilante, mancanza di respiro, oppressione toracica, tosse) variabili nel tempo per intensità e frequenza, da una variabile limitazione del flusso espiratorio e da un'inflammatione cronica delle vie aeree con ispessimento della mucosa e iperproduzione di muco. Tale variabilità è spesso condizionata da fattori quali le infezioni virali, l'esposizione allergenica, la presenza di inquinanti outdoor e indoor, l'esercizio fisico, i cambiamenti climatici,

lo stress, l'esposizione a fumo di tabacco. Le riacutizzazioni asmatiche sono in genere innescate da infezioni respiratorie virali, allergeni, inquinamento, scarsa aderenza terapeutica, epidemie stagionali.

Secondo le prime indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e il Centers for Disease Control and Prevention, l'asma, in qualità di pneumopatia cronica, rappresentava una delle condizioni da considerarsi ad elevato rischio in caso di infezione da Coronavirus (insieme a ipertensione arteriosa, cardiopatie e diabete) (8, 9). Questo warning ha innescato forti preoccupazioni tra i pazienti già interessati da malattia respiratoria cronica, tuttavia ricerche successive hanno riscontrato un'incidenza di asma sorprendentemente bassa in pazienti con Covid-19 e non associata a rischio di sviluppare sindrome da distress respiratorio (10, 11, 12). Ad oggi non sussiste evidenza di maggior rischio di infezione negli asmatici o di induzione di esacerbazioni negli infetti, come invece si osserva nelle versioni stagionali da comuni Coronavirus. Non è noto se ciò possa in parte dipendere dall'azione protettiva della terapia antiinfiammatoria per il controllo dell'asma o da altre ragioni. Tuttavia l'asma



si associa ad una condizione di iperreattività delle vie aeree a stimoli diretti ed indiretti, pertanto una crisi di broncospasmo in conseguenza dell'infezione può non essere una possibilità remota in corso di scarso controllo della malattia, contribuendo a un deterioramento dello scenario complessivo. Dal momento che un insufficiente controllo dell'asma condiziona una peggiore risposta a tutti gli agenti scatenanti, è auspicabile che i soggetti asmatici continuino ad assumere le terapie controller, inclusa l'immunoterapia (7).

Il principale recettore di legame del SARS-CoV-2 è stato individuato nell'(ACE)-2 e una intensa tempesta citochina Th-1, con prevalente ruolo di IL-6 e TNF-alfa, è risultata alla base dell'infiammazione polmonare in corso di COVID-19, con fenomeni di tipo vasculitico e trombotico (13). Interessanti esperimenti hanno riscontrato che in bambini asmatici, la sensibilizzazione allergica di livello moderato e grave risulta associata a riduzioni progressivamente maggiori di (ACE)-2 rispetto ai bambini con sensibilizzazione allergica assente o minima. Negli adulti, l'esposizione ad allergeni mediante challenge bronchiale sembra comportare riduzioni significative nell'espressione dell'(ACE)-2 (14).

Speculativamente parlando, una risposta immune predominante di tipo Th-2 negli allergici (anche se soprattutto allergene specifica) potrebbe persino contrapporsi all'infiammazione sostenuta dal virus, ma conclusioni di questo tipo richiedono evidentemente ricerche dedicate (10). D'altra parte, strumenti contro una risposta Th-2, come l'immunoterapia, possono contribuire a restaurare una risposta antivirale compromessa dall'infiammazione

allergica, che rende subottimali le risposte difensive epiteliali e induce una ritardata e ridotta espressione tissutale di interferoni (15, 16). D'altra parte le comuni infezioni virali favoriscono la produzione locale di citochine pro-infiammatorie (IL-25, IL-33) che interagendo con la flogosi allergica favoriscono una risposta reattiva immunologica di tipo Th-2, con conseguente amplificazione dei processi patologici in favore di una malattia instabile ed insufficientemente controllata (15, 17). Se ne deduce che trattamenti come l'immunoterapia tendano probabilmente ad essere più favorevoli, seppur indirettamente, che controproducenti in termini prognostici. L'immunoterapia specifica viene normalmente sospesa in caso di infezioni intercorrenti, fino a loro risoluzione, e lo stesso approccio è valido per il Coronavirus, cioè in caso di infezione conclamata o sospetta. La raccomandazione condizionale è di non interrompere la cura in pazienti asin-

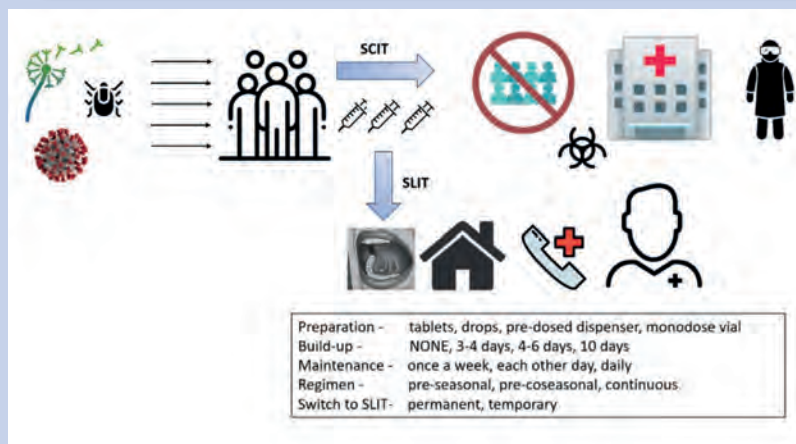
tomatici senza sospetto di contatti con altri soggetti positivi al virus, o con test PCR negativo, o con riscontro positivo di IgG in assenza di IgM per il virus, o dopo adeguata quarantena (18).

Per anni la via di somministrazione predominante è stata quella sottocutanea (SCIT), con iniezioni periodiche in schemi terapeutici continui o in cluster (19). Quando adeguate precauzioni vengono tenute da uno staff addestrato con a disposizione equipaggiamenti idonei ad affrontare tempestivamente reazioni avverse gravi, la SCIT risulta sicura (20). I pazienti sono tenuti a raggiungere regolarmente le cliniche per gli inoculi settimanali o mensili e questo può rappresentare un aspetto problematico nell'era del Coronavirus. Nelle fasi critiche della pandemia vengono generalmente introdotte dalle autorità ordinanze restrittive per limitare il flusso di pazienti negli ospedali e ambulatori, al fine di ostacolare il rischio di diffusione inte-



Figura 1

### Allergia in tempo di Covid-19







rumana del virus (21). La continuità del programma SCIT può risultare pertanto interrotta o compromessa. Alcune società scientifiche suggeriscono ove possibile il differimento dell'inizio di un percorso terapeutico, l'ampliamento dell'intervallo tra le sedute di somministrazione, l'interruzione in soggetti vulnerabili, ma queste misure non sono risolutive per medici dirottati verso unità di terapia intensiva o dove i servizi allergologici sono temporaneamente chiusi (22).

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) nelle ultime decadi ha ottenuto ampia diffusione di utilizzo in alternativa alle iniezioni (23). Basata su meccanismi d'azione simili, maggiormente diretti verso l'induzione di una tolleranza locale attraverso la stimolazione del sistema immune oro-mucosale e gastrointestinale, SLIT vanta oggi robuste evidenze di efficacia quando vengono utilizzati estratti purificati e standardizzati di elevata qualità in pazienti sottoposti ad opportuno work-up diagnostico (24, 25). SLIT ha il vantaggio di poter essere auto-somministrata, sebbene le formulazioni ad elevato dosaggio di allergene nativo necessitano di una prima assunzione ambulatoriale per la gestione dei possibili eventi avversi iniziali (26). Il rischio di reazioni gravi, inclusa l'anafilassi, osservato in alcuni studi clinici appare piuttosto remoto, soprattutto nei pazienti già in terapia con SCIT per i quali una transizione a SLIT non dovrebbe destare preoccupazioni avendo questi già sviluppato una sufficiente tolleranza verso l'allergene causale (27). Per le nuove terapie il rischio può non essere altrettanto trascurabile anche alla luce dei più recenti dati ottenuti in real-life (28). Non esiste ad oggi storia di reazio-

ni anafilattiche con SLIT a base di estratti chimicamente modificati (allergoidi monomerici), che vantano un uso consolidato da numerosi anni, evidenze sperimentali di azione immunologica e antiinfiammatoria, esperienze cliniche di beneficio (29, 30, 31). Queste formulazioni ad elevato profilo di sicurezza permettono di evitare fasi di build-up del dosaggio, facilitando il compito di pazienti chiamati a gestire autonomamente la terapia a casa (32).

In questo complicato scenario, la temporanea o permanente transizione da SCIT a SLIT può offrire un'opzione per superare le restrizioni logistiche ed evitare le conseguenze di una interruzione del trattamento (Tabella 1).

Esperienze pregresse già avevano mostrato che questo approccio può essere seguito con successo (33, 34). La telemedicina ed il monitoraggio da remoto del paziente in terapia evitano ai pazienti di recarsi presso le strutture sanitarie in servizio limitato o riconvertito.

In conclusione, anche nell'era del Coronavirus i soggetti allergici continuano a necessitare di un trattamento ottimale per la loro condizione. È auspicabile che gli asmatici evitino discontinuità e mantengano il miglior controllo di malattia per ridurre il rischio di esacerbazioni. Garantire la disponibilità di tutti gli strumenti terapeutici, inclusa l'immunoterapia, per i soggetti allergici dovrebbe essere una priorità durante la pandemia. SLIT può rappresentare una valida opzione alternativa per tutti quei pazienti impossibilitati a raggiungere i centri medici di riferimento per le sedute di inoculo e gli allergoidi sublinguali sono in grado di fornire una soluzione sicura e versatile alle esigenze di medico e paziente.

## Bibliografia

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. *EAA-Cl Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis*. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):765-798.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334
3. *I numeri dell'Allergia*: <https://www.federasmaeallergie.org/sitoFA/index.php/malattie-respiratorie-ed-allergiche/allergie?id=246>
4. Dhimi S et al. *Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis*. *Allergy*. 2017 Dec;72:1825-1848.
5. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial*. *Allergy*. 2004 Aug;59(8):883-7.
6. Penagos M, Durham SR. *Duration of allergen immunotherapy for inhalant allergy*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Dec;19(6):594-605.
7. *Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019*. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
8. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.
9. *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html>.
10. Li X, Xu S, Yu M, et al. *Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan*. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 146:110-118.



## Bibliografia

11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; Mar 13.
12. Jin-Jin Zhang , Xiang Dong , Yi-Yuan Cao, et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Feb 19.
13. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, et al. COVID-19: Immunology and Treatment Options. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215:108448.
14. 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 Apr 22;S0091-6749(20)30551-0.
15. Edwards MR, Strong K, Cameron A, et al. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140 :909-20.
16. Xatzipsalti M, Psarros F, Konstantinou G, et al. Modulation of the epithelial inflammatory response to rhinovirus in an atopic environment. *Clin Exp Allergy.* 2008 Mar;38(3):466-72.
17. Bufe A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, et al. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon- $\alpha$  release. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:82-8.
18. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Handling of Allergen Immunotherapy in the COVID-19 Pandemic: An ARIA-EAACI Statement. *Allergy* 2020 Apr 24;10.1111/all.14336.
19. Pfaar O, Leitzbach S, Hörmann K, et al. Cluster protocols in SCIT: enough evidence for practical use? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;10(3):188-93.
20. Cox L, Aaronson D, Casale TB, et al. Allergy immunotherapy safety: location matters! *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Sep-Oct;1(5):455-7.
21. Spina S, Marrazzo F, Migliari M, et al. The response of Milan's Emergency Medical System to the COVID-19 outbreak in Italy. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227): e49-e50.
22. Modifications for adult allergy services during covid-19 pandemic. <https://www.bsaci.org/announcements/modifications-for-adult-allergy-services-during-covid-19-pandemic>. Last access: 04/15/2020
23. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2019 Nov 12. doi: 10.1111/all.14113.
24. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2001 Jan;31(1):54-60.
25. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 Apr 26;315(16):1715-25.
26. Epstein TG, Calabria C, Cox LS, et al. Current evidence on safety and practical considerations for administration of sublingual allergen immunotherapy (SLIT) in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):34-40.
27. Nolte H, Casale TB, Lockey RF, et al. Epinephrine use in clinical trials of sublingual immunotherapy tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):84-89.
28. Wolf H, Schnitker J, Wüstenberg E. Die SQ Hausstaubmilben SLIT-Tablette ist sicher und gut verträglich in der Routine-Behandlung. *Allergo J Int* 2019; 28: 209-54.
29. Compalati E, Incorvaia C, Urbano S, et al. The safety of carbamylated monomeric allergoids for sublingual immunotherapy. *Data from a pharmacovigilance study. Immunotherapy.* 2020;12(3):195-202.
30. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, et al. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19(3):3-10.
31. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet.* 1998 Feb 28;351(9103):629-32.
32. Agostinis F, Foglia C, Bruno ME, et al. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(6):177-80.
33. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):808-15.
34. Pajno GB, Caminiti L, Passalacqua G. Changing the route of immunotherapy administration: an 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Nov-Dec;34(6):523-6.



## RECENSIONI

### Microbiota polmonare e suo ruolo in condizioni fisiologiche ovvero patologiche (asma)

Mathieu et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma  
*Front Physiol.* 2018, 9:1168. doi:10.3389/fphys.2018.01168

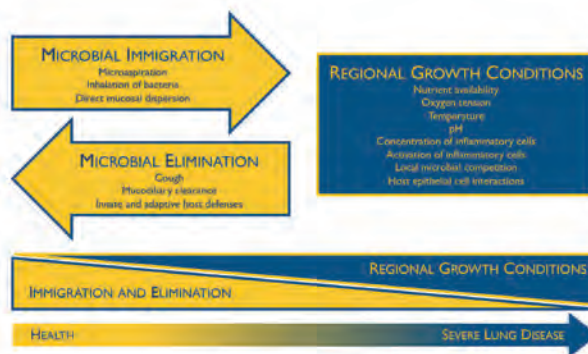
Si sente molto parlare di microbiota umano, ossia l'insieme di batteri simbiotici, quindi non patogeni, presenti nel nostro organismo, e spesso si fa riferimento al microbiota intestinale. Gli studi sulla flora batterica intestinale hanno cambiato la nostra visione della fisiologia dell'intestino, svelando importanti funzioni di questi batteri sia a livello locale sia extra intestinale. Comunità microbiche simbiotiche sono presenti in altre parti del corpo, ad es. a livello cutaneo o vaginale, e da circa dieci anni si è iniziato a studiare anche il microbiota polmonare. È stato infatti rivisto il concetto secondo cui i polmoni, in condizioni di normalità, siano sterili e che la presenza di batteri sia legata solo a condizioni patologiche. Tale concetto derivava anche da limitazioni delle tecniche di campionamento e solo con i moderni metodi molecolari è stato possibile condurre studi specifici e riconsiderare il ruolo dei batteri anche nei polmoni. Mathieu e colleghi, dell'Università di Parigi-Saclay, hanno pubblicato un articolo sulla rivista *Frontiers in Physiology* (2018) per evidenziare come le conoscenze sul microbioma polmonare possano cambiare la concezione della fisiologia dei polmoni e della salute respiratoria, e portano a supporto di questa visione le informazioni disponibili sul microbiota intestinale e il suo ruolo nella fisiologia dell'intestino.

L'articolo descrive le caratteristiche del microbiota polmonare principalmente in individui sani, ma fa anche riferimento a condizioni patologiche come l'asma. Due sono le caratteristiche fondamentali del microbiota polmonare in condizioni normali: bassa densità (in media  $2.2 \times 10^3$  genomi batterici per cm<sup>2</sup>) e rinnovamento continuo, e sono il risultato di un equilibrio costante tra i processi di immigrazione ed eliminazione microbica. L'immigrazione avviene principalmente per

dispersione dalla cavità orale, microaspirazione, e inalazione di microorganismi, mentre i batteri sono eliminati attraverso tosse, clearance mucociliare, e difese immunitarie (Figura 1). I batteri coinvolti in questo flusso appartengono a 4 phyla: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, and Actinobacteria. I generi più abbondanti nei polmoni sani sono *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*. Data l'elevata variabilità tra gli individui, non vi è attualmente un consenso sulla definizione di un microbiota "tipico", né è chiaro se alcuni batteri possano essere considerati indicatori di buona salute polmonare.

In condizioni patologiche l'equilibrio immigrazione/eliminazione è disturbato e possono instaurarsi comunità batteriche dominanti associate a progressione di malattia. È stato osservato che in bambini asmatici la distribuzione dei phyla

**Figura 1** Fattori che determinano la composizione del microbioma polmonare: immigrazione, eliminazione e condizioni di crescita regionali. In condizioni normali, vi è un equilibrio costante tra i processi di immigrazione ed eliminazione microbica, mentre la composizione microbica in condizioni patologiche è influenzata maggiormente dalle condizioni di crescita locale



(Da Dickson RP, Huffnagle GB (2015) The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLoS Pathog* 11(7): e1004923. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004923>)



era alterata (Proteobacteria prevalenti), e che *Staphylococcus* e *Haemophilus* erano i generi più abbondanti. Gli autori sottolineano come le caratteristiche fisiologiche e strutturali delle varie componenti polmonari e le condizioni locali (temperatura, pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica, disponibilità di nutrienti...), influenzino la comunità microbica e, in determinate situazioni, possano favorire l'instaurarsi di un microbiota disbiotico. Una produzione eccessiva di muco, ad esempio, può favorire la selezione di alcuni batteri con un alto tropismo per il muco e portare all'instaurarsi di agenti patogeni.

Il lavoro riporta poi informazioni sull'insediamento progressivo e sequenziale dei microbioti nei polmoni dopo la nascita. Nel tempo possono apparire sottili differenze nello sviluppo del microbiota respiratorio tra bambini nati con parto cesareo o naturale, anche se il contributo della modalità di parto su queste differenze non è chiaro. L'analisi dello sviluppo dei microbioti nel tratto respiratorio superiore (campioni rinofaringei) durante i primi due anni di vita in bambini sani, ha rivelato differenze nei profili del loro microbiota a partire da un mese e mezzo di età. La colonizzazione precoce con microrganismi specifici influenza la successiva stabilità dei microbioti delle vie respiratorie superiori e la suscettibilità alle infezioni polmonari.

Inoltre, è noto che l'esposizione a microbi diversi durante i primi mesi di vita ha un impatto importante sulla suscettibilità allo sviluppo di allergie e malattie respiratorie, come asma.

Ma quali sono le funzioni del microbiota polmonare? Mentre il microbiota intestinale è molto studiato, ancora poco si conosce sul ruolo fisiologico del microbiota polmonare, anche se sembra essere principalmente implicato nell'orientare e mantenere stabile sia la reattività immunitaria che epiteliale. Gli autori discutono più in dettaglio l'influenza del microbiota polmonare sul sistema immunitario dell'ospite, sulla produzione di muco e l'organizzazione dei tessuti e sulla tolleranza. Molte informazioni sono supportate dai dati sul microbiota intestinale o derivano da studi su modelli animali, soprattutto dal confronto tra topi GF (germ-free, privi di batteri) e SPF (specific-pathogen free, con batteri ma privi di una serie specifica di agenti patogeni). È stato visto che topi GF mostrano deficit delle componenti immunitarie, sia innate che adattative, della mucosa intestinale, ma i polmoni sembrano essere meno colpiti dall'assenza di un

microbiota rispetto all'intestino.

La produzione di muco nei polmoni sembra essere modellata dal microbiota polmonare, e ridotta in assenza (o scarsa abbondanza) di batteri, anche i livelli di mRNA di muc5ac (mucina principale nel polmone) sono risultati più alti nei topi SPF rispetto ai topi GF. Tuttavia, i meccanismi specifici sono ancora sconosciuti. Modulando la produzione di muco, il microbiota può modificare la funzione di barriera dell'epitelio respiratorio o favorire l'invasione di batteri che degradano il muco in alcune malattie. Rispetto a quanto osservato nell'intestino, gli effetti del microbiota sono più limitati nei polmoni. Si osserva solo un numero di alveoli maggiore quando il microbiota è presente, rispetto a quando è assente. Inoltre, una stimolazione microbica appropriata del polmone nelle prime fasi di vita può promuovere la tolleranza agli allergeni. L'impatto del microbiota polmonare sulla risposta immunitaria polmonare sembra giocare un ruolo chiave nella suscettibilità allo sviluppo in età adulta, di malattie allergiche come l'asma.

La parte finale del lavoro si concentra su un aspetto ancora poco esplorato, ossia l'asse intestino-polmoni (gut-lung axis), questo comprende le connessioni anatomiche, sistemiche e del sistema nervoso che mediano gli scambi reciproci di segnali microbici tra, appunto, l'intestino e i polmoni. L'esistenza di queste connessioni è stata suggerita da numerose osservazioni epidemiologiche, ma i meccanismi sottostanti che collegano l'intestino e la fisiologia polmonare rimangono ancora elusivi e ipotetici. Gli autori sottolineano il possibile coinvolgimento del reflusso orofaringeo seguito da microaspirazione nella traslocazione dei batteri dall'apparato digerente alle vie respiratorie, il ruolo di sangue e sistema linfatico nella comunicazione tra intestino e polmoni e l'importanza di metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (SCFA, short-chain fatty acid) come molecole segnale ovvero come potenziali immunomodulanti. Da qui il possibile effetto protettivo nei confronti dell'asma, di probiotici o diete specifiche, come una dieta ad alto contenuto di fibre.

In conclusione, il microbiota polmonare sembra giocare un ruolo sia in condizioni fisiologiche che patologiche come l'asma ma sono necessari studi più approfonditi per comprendere meglio i meccanismi coinvolti nella comunicazione intestino-polmoni.



## Effetti collaterali nei bambini sottoposti a trapianto d' organo.

Marcus et al. De Novo Allergy and Immune-Mediated Disorders Following Solid-Organ Transplantation-Prevalence, Natural History, and Risk Factors

*J Pediatr.* 2018;196:154-160.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.026.

Epub 2018 Feb 1.

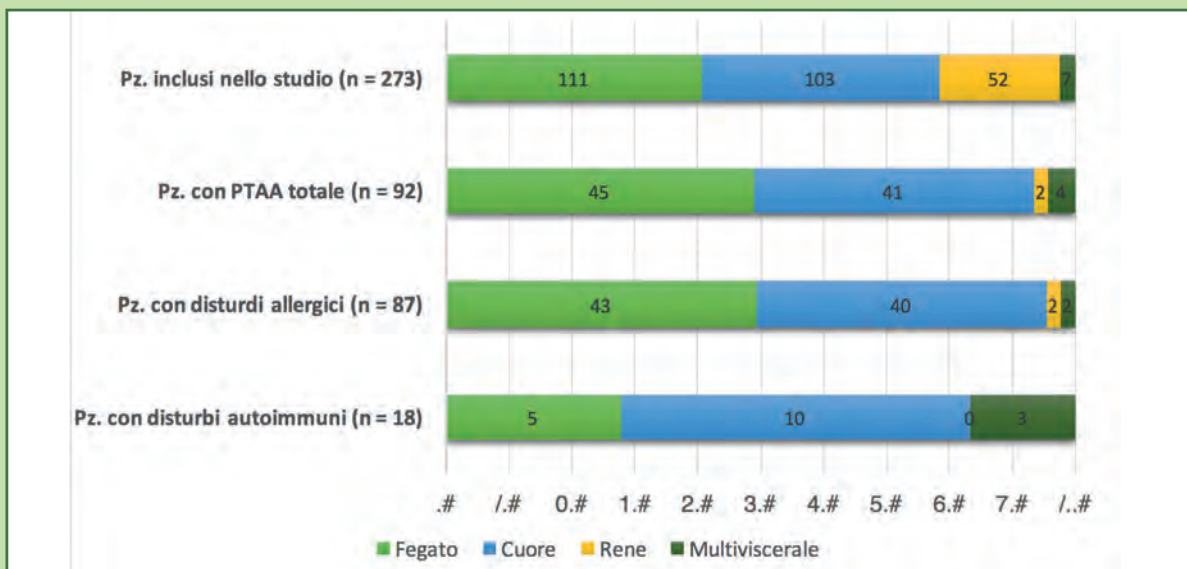
Il trapianto d'organi è il trattamento d'elezione nei bambini con insufficienza terminale d'organo. Grazie ai progressi delle tecniche chirurgiche e della gestione post-trapianto, negli ultimi anni si è assistito a un incremento dei tassi di sopravvivenza e molte ricerche mirano ora a migliorare la qualità di vita dei pazienti e a ridurre le conseguenze che la terapia immunosoppressiva comporta. Una di queste è il rischio di sviluppo de novo di disturbi allergici, autoimmuni o

immunomediati (PTAA, post-transplant allergy, autoimmunity, and immunemediated disorders). Lo studio di Marcus et al., analizza e descrive la prevalenza, i fattori di rischio, il decorso e gli esiti di PTAA in pazienti pediatriche sottoposti a SOT. Gli autori hanno condotto uno studio retrospettivo, monocentrico su bambini e ragazzi (< 18 anni) che hanno subito un trapianto di fegato, cuore, rene o multi-viscerale, tra gennaio 2000 e dicembre 2012 presso il centro pediatrico The Hospital of Sick Children a Toronto, in Canada. Marcus e colleghi hanno esaminato le cartelle cliniche elettroniche di 626 pazienti, che poi sono state analizzate indipendentemente da tre autori.

La diagnosi di PTAA è stata identificata in base ai dati clinici e di laboratorio compatibili riportati, e accettata solo in caso di parere unanime. Come regime standard immunosoppressivo sono stati utilizzati Tacrolimus, un farmaco immunosoppressore inibitore della calcineurina, e steroidi (in tutti i casi, se non specificato diversamente). L'analisi ha portato a escludere

Figura 1

Pazienti (pz.) inclusi nello studio e con disordini PTAA (totale, allergici e autoimmuni) suddivisi in base al tipo di trapianto.





353 pazienti per via della presenza già prima del trapianto di allergie o disordini del sistema immunitario, per la necessità di terapie immunosoppressive o chemioterapia pre-trapianto, per dati incompleti nella cartella clinica o per follow-up post-trapianto inferiore a 6 mesi. Dei 273 pazienti inclusi, 111 avevano subito un trapianto di fegato, 103 di cuore, 52 di rene e 7 un trapianto multi-viscerale. Il rapporto tra maschi e femmine era di 1,4, soprattutto per la predominanza maschile (71%) tra i trapianti di rene. L'età mediana dei pazienti al trapianto era per tutti i gruppi inferiore ai due anni, ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto renale, per i quali era significativamente più alta (10,8 anni). Il periodo di follow-up (mediana) per tutti i pazienti è stato di 3,6 anni.

I risultati hanno mostrato che il 32% dei pazienti, cioè 92 bambini (54% femmine), hanno manifestato PTAA, per un totale di 140 eventi, con una maggior prevalenza tra i gruppi con trapianto di fegato (41%), di cuore (40%) e multi-viscerale (57%) rispetto ai riceventi rene (4%) (Figura 1).

La maggior parte dei 92 bambini ha sviluppato solo disturbi allergici ( $n = 74$ ), 5 bambini solo disordini autoimmuni/immuno-mediati, mentre 13 pazienti entrambi. I disturbi allergici post-trapianto comprendevano eczema ( $n = 44$ ), asma ( $n = 28$ ), rinite ( $n = 15$ ), allergie alimentari ( $n = 22$ , con 4 casi di shock anafilattico) e disordini gastrointestinali eosinofili (EGID;  $n = 11$ ), mentre le reazioni autoimmuni si sono manifestate principalmente come citopenia ( $n = 9$ ) e malattia infiammatoria intestinale (IBD, Inflammatory Bowel Disease;  $n = 6$ ). Confrontando i pazienti suddivisi per tipo di organo trapiantato, gli autori hanno osservato differenze statisticamente significative nella prevalenza dei vari disturbi a seconda del tipo di trapianto subito. Per esempio, l'asma era più frequente nei casi di trapianto di cuore (15,5% vs 9% del fegato), mentre allergie alimentari ed EGID nei trapianti di fegato (rispettivamente 15,3% e 7,2% contro 4,9% e 2,9% per il cuore). Per quanto riguarda le malattie autoimmuni, la prevalenza maggiore si è stata osservata nei pazienti con trapianto di cuore (9,7%) e nel piccolo gruppo con trapianto multi-viscerale (42,5%). Ad eccezione di due pazienti, i disturbi PTAA sono stati diagnosticati entro i due anni dal trapianto, con una mediana di sette mesi.

Un modello di regressione logistica multivariata ha permesso

di identificare i fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di PTAA. Tra questi, storia familiare di allergia (odds ratio, OR = 5,0); sesso femminile (OR= 2,2); giovane età al trapianto (OR = 1,2, per anno di età), oltre a eosinofilia, significativa solo per pazienti con più di sei mesi di età al trapianto (OR = 2,8 e 5,8, rispettivamente a 6 e 12 mesi post-trapianto) e una positività al virus Epstein-Barr (OR = 2,0). Non è stato possibile trovare alcuna associazione tra il Tacrolimus e PTAA, perché quasi tutti i pazienti (98%) avevano ricevuto lo stesso tipo di trattamento, mentre è stato visto che l'uso del corticosteroide prednisone non rappresentava un fattore di rischio.

I risultati ottenuti in questo studio sono in linea con i dati riportati in letteratura su specifici disturbi PTAA o tipi di trapianto (spesso su un numero limitato di pazienti), ma a differenza di tali lavori, lo studio di Marcus et al. descrive un ampio spettro di PTAA in una coorte numerosa di pazienti sottoposti a diversi tipi di trapianto d'organo e copre un lungo periodo (> 10 anni). I risultati evidenziano una prevalenza maggiore di PTAA nei trapianti di fegato, cuore e multi-viscerali, con una morbilità e una mortalità significativa, rispetto ai trapianti di rene. Questo può essere legato all'età maggiore dei bambini sottoposti a trapianto renale, infatti la giovane età al trapianto è risultato un fattore di rischio significativo per PTAA. Gli autori avanzano l'ipotesi che la maggior predisposizione dei bambini più piccoli a sviluppare atopia e allergia possa essere dovuta in parte all'introduzione precoce di terapie immunosoppressive in un sistema immunitario ancora immaturo. Il fatto che la maggior parte degli episodi di PTAA si sia verificata entro due anni dal trapianto, suggerisce un effetto diretto del trapianto e delle terapie associate nello sviluppo di PTAA. Sebbene gli autori non abbiano potuto dimostrare eventuali associazioni con il Tacrolimus, poiché usato da quasi tutti i pazienti, studi recenti forniscono evidenze indirette dell'importanza degli inibitori di calcineurina nella patogenesi di PTAA. Questa terapia, in combinazione con altri fattori di rischio (conta eosinofila elevata, storia familiare di allergia, infezione da virus Epstein-Barr) può predisporre i destinatari del trapianto allo sviluppo di PTAA e spiegare la maggiore prevalenza nei giovani con trapianto di cuore o fegato.

Gli autori suggeriscono che uno spettro di PTAA così diversificato possa essere il risultato di una patogenesi comune e



possa rappresentare uno stato di disregolazione immunitaria post-trapianto. Lo sviluppo di PTAA deve essere quindi riconosciuto come un fattore critico per la salute nei pazienti pediatrici che ricevono trapianto e dovrebbe essere oggetto di ulteriori indagini con l'obiettivo di chiarire le ragioni delle differenze di prevalenza tra i diversi tipi di trapianto, e quindi contribuire a migliorare la cura, la qualità di vita e gli esiti a lungo termine dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto d'organo.

### L'immunoterapia specifica e cellule T regolatorie follicolari nei pazienti con rinite allergica

Yao Y et al. Allergen immunotherapy improves defective follicular regulatory T cells in patients with allergic rhinitis.

*J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):118-128.

doi:10.1016/j.jaci.2019.02.008

La rinite allergica è una reazione allergica IgE-mediata (ipersensibilità di tipo I) verso aeroallergeni, come pollini, acari della polvere, peli di animali (Fig.1, senza commento). Colpisce dal 10 al 30% della popolazione mondiale adulta e fino al 40% dei bambini e si manifesta con prurito a naso e occhi, starnuti, rinorrea, congestione delle mucose nasali, lacrimazione. I meccanismi alla base della regolazione della produzione di anticorpi IgE nei pazienti con rinite allergica sono oggetto di numerosi studi, e molta attenzione è stata recentemente rivolta alle cellule T helper follicolari (TFH), un sottotipo particolare di linfociti T CD4+. Le cellule TFH mature si localizzano nei follicoli degli organi linfoidi secondari (tra cui tonsille, milza, linfonodi), dove sembrano avere un ruolo centrale nel promuovere le reazioni nei centri germinativi che portano le cellule B a produrre anticorpi ad alta affinità e formare la memoria umorale. Le TFH sono caratterizzate dall'espressione del fattore di trascrizione Bcl-6 (B-cell lymphoma 6, coinvolto nella loro differenziazione) e da una serie di marcatori di superficie cellulare, tra cui il recettore CXCR5 che promuove la loro migrazione nei follicoli delle cellule B.

È stato descritto un sottotipo di cellule T regolatorie (Treg), le cellule Treg follicolari (TFR), le quali sono in grado di limitare l'attivazione delle cellule B e la produzione di anticorpi. Come Treg, le cellule TFR esprimono il fattore di trascrizione forkhead box P3 (Foxp3) e i recettori associati con le funzioni regolatorie, ma possiedono anche alcune caratteristiche fenotipiche sovrapponibili alle TFH, come l'espressione di Bcl-6 e la sovra-espressione di CXCR5 per la migrazione nei follicoli delle cellule B. Le funzioni delle cellule TFR, specialmente nel controllo della produzione di IgE nei pazienti allergici, sono ancora poco conosciute.

In questo lavoro Yao e colleghi hanno studiato le cellule TFR; in pazienti con rinite allergica da acari della polvere (HDM) sottoposti o meno a immunoterapia specifica (AIT) per via sottocutanea (s.c.) con l'obiettivo di caratterizzare il fenotipo di queste cellule e chiarirne funzione e rilevanza clinica. Lo studio è stato condotto sia su campioni di tonsille sia su campioni di sangue e ha coinvolto diversi gruppi di soggetti: pazienti con rinite allergica e individui non allergici sottoposti a tonsillectomia per ipertrofia tonsillare; controlli sani e pazienti con rinite allergica da HDM, inclusi pazienti sottoposti ad AIT. I criteri di inclusione per pazienti con rinite allergica erano: presenza di sintomi clinici e diagnosi definitiva di rinite allergica, storia di rinite allergica da più di un anno, skin prick





test (SPT) e IgE specifiche, entrambi positivi per HDM. Gli autori hanno analizzato le cellule TFR in tonsille ottenute dai pazienti allergici (n = 9; età mediana 13,5 anni) e dai soggetti non allergici (n = 12; età mediana 14,5 anni) sottoposti a tonsillectomia. Dopo aver osservato, mediante citometria di flusso che > 90% delle cellule Foxp3+ nelle tonsille erano costituite da linfociti T CD3+CD4+ (T helper), hanno analizzato con metodi immunocitochimici le cellule Foxp3+ (bona fide TFR) nei centri germinativi delle tonsille. I dati hanno mostrato, per la prima volta, una riduzione significativa della frequenza di TFR nelle tonsille dei pazienti con rinite allergica rispetto ai soggetti senza rinite. Yao e colleghi hanno quindi analizzato le cellule TFR circolanti in pazienti con rinite allergica (n = 44; età mediana 26 anni) e in controlli sani (n = 43; età mediana 29,5 anni), evidenziando una riduzione significativa e specifica della percentuale di TFR tra le cellule T CD4+, e anche tra le Treg totali, nei pazienti allergici. Anche il rapporto tra TFR e TFH di tipo 2 era più basso nei pazienti allergici, suggerendo una perdita di equilibrio tra la regolazione negativa e quella positiva per la produzione di IgE. Questa diminuzione della percentuale di TFR circolanti, e ancor più la riduzione del rapporto TFR/TFH2, erano associate con la gravità di malattia nei pazienti con rinite, determinata secondo una scala analogica visiva (VAS) e correlavano negativamente anche con livelli di sIgE per HDM. Hanno quindi esaminato la funzionalità delle cellule TFR mediante un saggio di co-cultura TFR-TFH-cellule B. Le TFR circolanti da individui sani erano capaci di sopprimere la produzione TFH-mediata degli anticorpi da parte delle cellule B, e per questa funzione erano necessarie interazioni cellula-cellula. Invece, le TFR dei pazienti con rinite allergica erano capaci di inibire la produzione di IgM, IgG e IgA, ma mostravano un difetto specifico nel sopprimere quella di IgE. I pazienti con rinite allergica mostravano una frequenza più elevata di plasmoblasti circolanti (definiti come CD19+ CD20- CD27high CD38+) rispetto a controlli, che correlava positivamente con i livelli di sIgE per HDM e negativamente con la percentuale di TFR tra le cellule T CD4+ e tra le Treg totali, e con il rapporto TFR/TFH2.

Dato che uno dei meccanismi alla base dell'efficacia clinica dell'AIT è l'induzione di Treg, gli autori hanno voluto valuta-

re l'effetto dell'AIT sulle TFR circolanti, confrontando campioni da pazienti con rinite allergica trattati con AIT e terapie standard (n = 27; età mediana 27 anni) e pazienti con solo trattamento farmacologico standard (n = 24; età mediana 31 anni). Dopo 12 mesi di AIT, è stato osservato un aumento significativo della frequenza delle cellule TFR tra le cellule T CD4+ e tra le Treg totali e del rapporto TFR/TFH2. Questi erano associati ad un miglioramento dei valori di CSMS (combined symptom and medication score, uno strumento standardizzato per valutare gli effetti clinici dell'AIT). Dopo 12 mesi di AIT si osservava anche un miglioramento nella capacità delle TFR di inibire la produzione di IgE nei saggi di co-cultura TFR/TFH-cellule B.

Nel complesso, questo lavoro dimostra che nei pazienti con rinite allergica la frequenza e la funzione delle cellule TFR sono compromesse e questo potrebbe contribuire all'eccessiva produzione di IgE. L'AIT quando somministrata per via s.c. sembra essere in grado di ripristinare questa funzione e quindi le cellule TFR potrebbero rappresentare un potenziale bio-marker per monitorare la risposta clinica all'AIT, quando somministrata per via sublinguale.

### Efficacia diagnostica di due diversi prick pesca

Asero R. et al.

(accettato per la pubblicazione su *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*).

Come noto nella pratica clinica di routine la diagnosi di allergia si basa su diversi elementi: a) storia clinica convincente, b) dimostrazione di una iperreattività ad una o più fonti allergeniche, c) test di provocazione (solo in casi specifici).

In particolare la presenza in un soggetto di una iperreattività IgE-mediata può essere dimostrata mediante metodiche in vivo e in vitro. La prima è tradizionalmente realizzata mediante lo skin prick test (SPT) con estratti commerciali appositamente standardizzati. La seconda consiste nella determinazio-





ne nel siero del soggetto delle IgE specifiche verso l'estratto o verso singole componenti è generalmente riservata in quei casi in cui l'SPT non è realizzabile (per es. in corso di terapia anti-istaminica) ovvero nei casi di una reattività cutanea a più fonti allergeniche dovute a fenomeni di sensibilizzazione nei confronti di pan-allergeni cross-reattivi. Il lavoro in recensione include una premessa degli autori sulla determina (DG n° 2130/2017) emanata recentemente dall'Agenzia Italiana del Farmaco che, riprendendo un decreto della EU secondo cui la soluzione dell'SPT sia del tutto assimilabile ad un farmaco, ha imposto alle Aziende Produttrici di Allergeni di fornire, relativamente ai propri prodotti in commercio afferenti al D.M. 13.12.1991, tutta una serie di elementi indispensabili per proseguire il processo regolatorio al fine di ottenere, una volta superata la fase transitoria, il rilascio della immissione in commercio (AIC) degli stessi. A seguito di questo gli autori si augurano che l'aumento dei costi registrativi degli SPT che le Aziende dovranno sostenere, sia tale da non indurre le stesse a rinunciare alla loro Produzione. Le conseguenze di una simile decisione comporterebbe non pochi problemi agli allergologi che sarebbero costretti ad usare metodiche alternative quali il cosiddetto prick by prick ( per una diagnosi di food allergy con tutti i limiti del caso visto che tale tecnica prevede l'utilizzo di materie prime non sterili e manipolate poi in vario modo e da più persone)\* ovvero a rivolgersi al laboratorio per l'esecuzione dei test in vitro; tutto ciò determinando oltre ad un ritardo nella diagnosi, anche un aumento considerevole dei costi in termini di spesa pubblica.

In questo scenario si inserisce l'obiettivo che il presente lavoro si propone di raggiungere e cioè quello di mettere a confronto, in uno studio multicentrico, l'efficacia diagnostica dei prick pesca prodotti da due Aziende (Lofarma e ALK).

Il prick pesca Lofarma è stato ammesso dall'AIFA alla fase transitoria dell'iter registrativo. Come noto l'allergia alla pesca in Italia e non solo, ha una certa rilevanza, visto che costituisce una delle principali cause di food-induced anaphylactic reactions e quindi l'impiego di un SPT con un appropriato livello quantitativo di allergene maggiore (Lipid Transfer Protein, LTP o Pru p3) rappresenta uno strumento ideale per identificare già nel corso della prima visita dall'allergologo se il soggetto è allergico alla pesca e più in generale alle Rosacee.



Il suddetto studio multicentrico ha previsto il coinvolgimento di una popolazione piuttosto ampia di soggetti allergici alla pesca. Sono stati arruolati 244 pazienti; essi presentavano una storia clinica convincente di allergia alla pesca, una evidente sindrome orale allergica, oltre ad orticaria/angioedema ovvero anafilassi dopo meno di due ore dalla assunzione della pesca. Una volta firmato l'informed consent, i pazienti venivano sottoposti all'SPT con i due prick in studio, osservando poi la eventuale reazione cutanea indotta dopo 15 min. Parallelamente una buona parte dei pazienti veniva anche sottoposta ad un prelievo di sangue e i loro sieri testati per la ricerca delle IgE specifiche nei confronti di Pru p1 (o Bet v1), Pru p3 e Pru p4 (o Phl p12) mediante ImmunoCap. Dei 244 pazienti arruo-



lati nello studio, 216 pazienti sono risultati positivi ad entrambi gli SPT mentre solo 4 ad uno dei due. Dei pazienti con score positivo all'SPT (202), ben 198 presentavano anche IgE specifiche verso il Pru p3 (LTP). I 4 pazienti negativi per la presenza di IgE verso LTP, sono risultati negativi anche verso altri allergeni minori della pesca e cioè, PR-10 (Bet v1-like) e profilina, questo a fronte di un prick nettamente positivo e di una storia clinica con sviluppo di reazioni sistemiche dopo ingestione della pesca. E' possibile che questi ultimi pazienti si siano sensibilizzati alla peamacleina (Pru p7), un nuovo della pesca allergene messo in evidenza recentemente.

I 24 pazienti negativi ad entrambi gli SPT, mostravano la presenza di IgE specifiche nei confronti di PR-10 e profilina, a fronte di una negatività IgE nei confronti del Pru p3. I risultati sono indicati nella Tab.1. Non si può escludere che questa positività verso gli allergeni minori sia il risultato in questi pazienti di una contemporanea presenza di altre sensibilizzazioni.

Gli autori concludono sottolineando che entrambi gli SPT messi a confronto rappresentano uno strumento efficace in grado di consen-

tere all'allergologo di effettuare una rapida diagnosi e di avere utili informazioni sia dal punto di vista clinico che prognostico.

*\*Commento personale: in epoca Covid tale procedura dovrebbe indurre gli operatori ad opportune verifiche prima di applicarla.*

**Tabella 1** Test cutanei e sierologici effettuati su 244 pazienti allergici alla pesca

ImmunoCAP	Lofarma SPT+	ALK SPT+
Pru p 3 + (n=198)	195	197
Pru p 1 or 4 +/-Pru p 3 - (n=24)	0	0
Pru p 1, 3, 4 - (n=4)	4	4
Not tested (n=18)	18	18

# BUON 2021

## Auguri ai Lettori e agli Autori

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

*Gianni Mistrello  
e  
Maura Fattorini*



## Istruzioni per gli autori

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

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

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

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

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

### RIASSUNTO E SUMMARY

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

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

### BIBLIOGRAFIA

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

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

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

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

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

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

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

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

### CITAZIONI DI SPECIALITÀ

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

### ABBREVIAZIONI

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

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

### BOZZE

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

### Unità di misura Unit

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



# *Lofarma nel mondo*



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