

ISSN 2038-2553

Anno 40 - 2021 • Volume 39, n.2

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**La malattia celiaca:
come evitare
una diagnosi sbagliata**

**La Cheratocongiuntivite
Vernal**

**Il nichel nella salute
della donna**

**Allergia al latte vaccino:
caratteristiche
chimico-immunologiche
dei principali allergeni
e potenziali alternative**



DIRETTORE RESPONSABILE
Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO
Maura Fattorini

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



AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

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

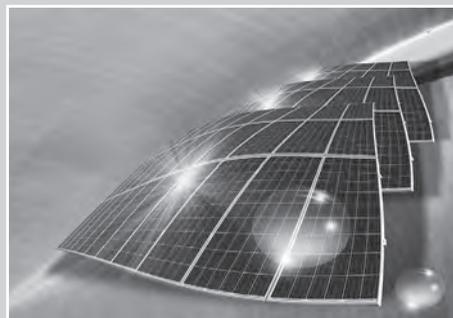
Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980
Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su
www.lofarma.it

In copertina:
la fotosintesi artificiale.

La transizione verso un nuovo modello di approvvigionamento energetico che sia sostenibile perché prodotto da fonti rinnovabili e non inquinanti, ed al contempo consenta di ridurre l'impatto ambientale a vantaggio delle future generazioni, sarà

una tra le maggiori sfide globali dei prossimi anni. L'energia solare rimane una delle più economiche e sostenibili fonti rinnovabili che abbiamo a disposizione, con un potenziale di sfruttamento ancora oggi limitato. L'energia che la Terra riceve dal Sole in un'ora basterebbe all'umanità per un anno; il fotovoltaico, che consente la conversione da energia solare in energia elettrica, riesce a sfruttare solo il 20% di questa enorme quantità di energia. Le ricerche di questi ultimi anni si sono indirizzate verso lo sviluppo di nuove tecnologie che, ispirandosi a sistemi naturali quali per es. la fotosintesi delle piante, prefigurassero la possibilità di sfruttare maggiormente l'energia derivante dal Sole. Il processo naturale della fotosintesi, che in presenza di acqua e anidride carbonica converte la luce del Sole in energia chimica (carboidrati e ossigeno) ha infatti una efficienza del 60%. Sarebbe un salto in avanti straordinario. Ecco quindi i tentativi per sviluppare la tecnologia della fotosintesi artificiale mediante la quale convertire l'energia solare in energia chimica sotto forma di specie chimiche ad alta energia (da usare poi come combustibili), partendo da specie a bassa energia e senza l'intervento di nessun'altra forma esterna di energia. Recentemente un gruppo di scienziati è riuscito a imitare il processo naturale costruendo in laboratorio un prototipo di foglia artificiale che raccogliendo la luce del Sole è in grado di dividere le molecole d'acqua per generare idrogeno ma altri gruppi stanno creando dispositivi alternativi basati su processi in grado di produrre altre specie chimiche ad elevata energia. Si ipotizza che entro i prossimi 10 anni potrebbero essere disponibili i primi sistemi fotosintetici artificiali. La portata rivoluzionaria della tecnologia su cui si basa la fotosintesi artificiale è evidente; non solo si utilizzerebbe una fonte energetica del tutto pulita e inesauribile come il Sole, ma si riuscirebbe a limitare nel contempo gli effetti delle emissioni di CO2 nell'atmosfera, responsabili, come noto, dell'effetto serra e del conseguente aumento della temperatura terrestre.





SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 40 - 2021 - Volume 39, n. 2

EDITORIALE

34

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

La malattia celiaca: come evitare una diagnosi sbagliata 36

Schiepatti A.

La Cheratocongiuntivite Vernal 42

Masini M, Di Grande L, Caputo R, Mori F, De Libero C, Pucci N.

Il nichel nella salute della donna 51

Sernicola A, Tammaro A.

Allergia al latte vaccino: caratteristiche chimico-immunologiche dei principali allergeni e potenziali alternative 58

Restani P.



SHORT REPORT

Gianni Mistrello

Allergia al PEG come potenziale rischio di reazioni avverse al vaccino anti-COVID 19 66

Isola S, Furci F.



LOFARMA NEWS

Efficacia e sicurezza dell'immunoterapia sublinguale con allergoidi monomerici di Betullacee (LAIS) in pazienti con rinocongiuntivite con/senza asma lieve controllata. 68

Compalati E.



RECENSIONI

Gianni Mistrello

Rischio allergico a bordo degli aerei 70

Paciência Ines et al.

E' rischioso sanificare il ciuciotto con antisettici chimici? 71

Soriano et al.

Sigarette elettroniche e dermatite da contatto 73

Azevedo et al.

Effetto del LAIS sul profilo delle cellule T regolatorie 74

Petrarca C, Lanuti P, Petrosino MI, Di Pillo S, Mistrello G, Compalati E,

Otzuki T, Marchisio M, Pierdomenico L, Paganelli R, Di Gioacchino M.



EDITORIALE

a cura di
Gianni Mistrello

Durante questo periodo di emergenza il lessico comune è stato invaso in poco tempo da una serie di termini nuovi, efficaci nel descrivere la realtà attuale anche se non sempre il loro significato è noto ai più. Alcuni di questi sono di manzoniana memoria (untore, epidemia, pandemia), ad altri di uso comune si è attribuito un nuovo significato. Pensiamo per esempio ad espressioni come “sono una persona positiva”; nessuno oggi si sentirebbe di usarla a cuor leggero perché l’aggettivo positivo ha assunto una carica di negatività legata proprio alla positività alla infezione. Molti dei termini sono dei tecnicismi medici (polmonite interstiziale, dispnea, tampone antigenico o molecolare, varianti, immunità di gregge). Non potevano poi mancare gli inglesismi come *lockdown* (ovvero una limitazione delle entrate e delle uscite da una delimitata zona e una chiusura delle attività non considerate primarie), *smart-working* (lavoro da casa, o a distanza), *droplet* (le goccioline di saliva che si emettono parlando o respirando) *social distancing* (distanziamento sociale, ovvero l’insieme di azioni di natura non farmacologica per ridurre al minimo la trasmissione della malattia e quindi la mortalità), *termoscanner* (apparecchio in grado di rilevare a distanza di sicurezza la temperatura corporea di una persona con riconoscimento facciale della stessa), *Green Pass* (certificato di vaccinazione digitale obbligatorio per poter accedere in determinati luoghi). Per arrivare ai tanti acronimi e neologismi. Tra quelli entrati a far parte del linguaggio quotidiano, spicca certamente *Covid-19*, acronimo di Co (corona), Vi (virus), D (*disease*, malattia) e 19 (l’anno di identificazione del virus), la malattia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Ma come dimenticare Dad (didattica a distanza), Fad (formazione a distanza) mediante Zoom, Google meet, le piattaforme per seguire in diretta meeting online e video conferenze mediante un qualsiasi device collegato ad Internet, DPI, i dispositivi di protezione individuale come le mascherine chirurgiche ovvero FFP2, FFP3 (filtering face piece), quest’ultima in grado di filtrare la maggior parte delle particelle sospese nell’aria e quindi garantire la massima protezione possibile o il neologismo infodemia, una combinazione tra infor-

mazione e epidemia, per indicare la diffusione incontrollata di una quantità eccessiva di informazioni, molto spesso imprecise quando non veritiere. I media hanno spesso utilizzato metafore belliche per descrivere la pandemia che viene così associata ad una guerra, il virus è il nemico killer mentre medici ed infermieri sono al fronte, in prima linea e diventano i nostri eroi ed il territorio (Comune o Regione) in cui vige il divieto degli spostamenti viene definito zona rossa, una dicitura usata nel lessico militare alla fine della Prima guerra mondiale per delimitare le zone distrutte dall’evento bellico. Devo riconoscere che a questa metafora bellica preferisco quella usata dal Presidente della Repubblica tedesca che nel suo discorso ai cittadini tedeschi sulla situazione *Covid-19*, ha ribaltato la prospettiva da guerra a cura, sottolineando che al contrario della prima, la cura si basa su valori come umanità, solidarietà come dimostrato dalla condivisione, tra i ricercatori di tutto il mondo, delle conoscenze scientifiche grazie alle quali si è reso possibile sviluppare in tempi eccezionalmente rapidi un vaccino specifico.

E la cura ovvero la terapia oltre che la diagnosi di alcun patologie forse minori in termini di incidenza nella popolazione ma comunque importanti per i pazienti che ne sono affetti, sono l’oggetto di diversi articoli di questo numero del Notiziario Allergologico.

Iniziamo così questo numero con una panoramica sulla celiachia, o malattia celiachia (MC). Essa è un’affezione che interessa come organo principale l’intestino e che dipende da un’alterazione dei linfociti T di soggetti geneticamente predisposti, nei confronti del glutine. Il glutine è una sostanza normalmente ingerita con la dieta essendo presente nelle farine di grano, orzo, segale. Ne tratta in maniera puntuale la Dottoressa Shiepati sottolineando che lo sviluppo negli ultimi anni di test serologici particolarmente specifici e sensibili basati sul riscontro di anticorpi IgA anti-endomisio e anti-transglutaminasi insieme al miglioramento delle tecniche endoscopiche, ha notevolmente migliorato l’epidemiologia e le manifestazioni cliniche delle varie forme di MC. Purtroppo, continua l’autrice dell’articolo, malgrado la maggior consapevolezza della classe medica relativamente alla MC, si assiste ancora oggi ad un incremento del numero diagnosi sbagliate che può portare da una parte ad un riconoscimento tardivo delle persone affette da MC



e dall'altra ad una mancata conferma della MC quando i soggetti vengono inviati presso i centri di riferimento. La dieta priva di glutine rappresenta l'unica terapia per la cura della MC e questa deve essere condotta in maniera rigorosa per ridurre il rischio di sviluppare possibili complicanze.

Il secondo articolo ha come oggetto la cheratocongiuntivite Vernal (VKC), una patologia oculare cronica che colpisce prevalentemente i soggetti in età pediatrica, con andamento tipicamente stagionale. Il Dr. Pucci insieme al gruppo di collaboratori presentano un quadro molto esaustivo della patologia, frutto dell'esperienza acquisita nel corso degli anni presso l'Ospedale Meyer. Alcuni sintomi (bruciore, prurito oculare, lacrimazione), che appaiono in primavera (da qui Vernal) e si prolungano in estate, sono simili a quelli della congiuntivite allergica ma con in più altri sintomi peculiari come la sensazione di corpo estraneo e la fotofobia. Per offrire un quadro più comprensibile e quindi permettere una diagnosi corretta della stessa, gli autori hanno arricchito l'articolo con una parte iconografica che evidenzia i segni oculari patognomici della VKC. Altro elemento distintivo rispetto alla congiuntivite allergica è la resistenza al trattamento con farmaci anti-istaminici; la terapia infatti prevede l'impiego di brevi cicli di colliri steroidei seguiti eventualmente con farmaci immunosoppressori. Gli autori concludono sottolineando l'importanza di adottare una terapia adeguata, non solo per il forte impatto sulla qualità della vita dei soggetti con VKC che può portare gli stessi a non associare la bella stagione alle vacanze e alla spensieratezza ma anche per evitare il rischio di complicanze anche gravi. Il numero prosegue con un contributo della dottoressa Tammaro e del dottor Sernicola sulla allergia al nichel. Questa patologia è infatti un problema più serio di quel che può sembrare. Il nichel infatti è un metallo utilizzato largamente nell'industria per produrre oggetti di uso comune quali bottoni, chiavi, bigiotteria, cerniere,

monete ovvero può rientrare negli ingredienti dei cosmetici e può essere la causa di dermatiti da contatto. Il nichel è però presente anche nel terreno e di conseguenza ne sono ricchi gli alimenti vegetali che vi crescono; la loro assunzione può così determinare un vero e proprio quadro sindromico (*systemic nickel allergy syndrome*) per cui gli elementi cutanei tipici della dermatite allergica da contatto si associano a sintomi gastro-intestinali. Gli autori si spingono oltre chiedendosi se può esistere una correlazione tra l'allergia al nichel e il sovrappeso specie nella donna e in età peri-menopausale e quale può essere il ruolo del microbioma intestinale. L'articolo si conclude sottolineando le evidenze sperimentali che hanno poi portato ad una strategia terapeutica basata sulla somministrazione per via orale di piccole dosi di nichel (TIO nichel), in grado di indurre una immunotolleranza specifica.

Concludiamo il numero con un articolo sulla allergia al latte vaccino. Dopo aver descritto brevemente i meccanismi immunologici alla base di questa allergia e le sue manifestazioni cliniche, l'autrice concentra la sua attenzione sulle caratteristiche chimiche delle proteine presenti nel latte. Come in molte altre situazioni è possibile distinguere le stesse in allergeni maggiori sulla base della frequenza percentuale di riconoscimento da parte di soggetti allergici, a differenza di altre, note come allergeni minori, raramente responsabili di reazioni allergiche. In particolare le proteine del latte si possono distinguere in due frazioni principali costituite dalle caseine e dalle sieroproteine. Le varie componenti delle due frazioni sono descritte in termini di classificazione, concentrazione e rilevanza clinica. Un aspetto importante che è stato sottolineato è quello legato alle fake news sulla eventuale tolleranza con il latte di altre specie animali come alternativa per i soggetti allergici al latte vaccino. In realtà sulla base dell'omologia di sequenza aminoacidica (responsabile degli epitopi lineari), solo alcuni lattini (scrofa, asina, cavalla, cammela, donna) potrebbero teoricamente sostituire il latte vaccino, al contrario dei lattini di bufala, capra e pecora. L'articolo si conclude con un richiamo a possibili approcci tecnologici che potrebbero determinare delle modifiche strutturali in grado di ridurre l'allergenicità delle proteine del latte vaccino e quindi essere tollerato dai soggetti allergici ma tutto questo a scapito ovviamente del suo sapore.



La malattia celiaca: come evitare una diagnosi sbagliata

Annalisa Schieppati

Unità di Gastroenterologia,
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS,
Istituto di Pavia

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 36-41

INTRODUZIONE

La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia cronica immuno-mediata dovuta all'ingestione di cibi contenenti glutine in soggetti geneticamente predisposti (1,2). Il glutine rappresenta la principale componente proteica delle farine di grano, orzo, segale ed altri cereali a questi tassonomicamente affini e costituisce il fattore trigger essenziale per lo sviluppo della MC.

Sebbene inizialmente la MC venisse considerata una patologia rara da sospettarsi pressoché unicamente in bambini affetti da grave malassorbimento intestinale, nel corso degli ultimi due decenni, l'epidemiologia della MC è molto cambiata (1-3). La scoperta nel 1997 della transglutaminasi tissutale come principale autoantigene nella MC, non solo ha permesso di confermare la natura immuno-mediata di questa patologia [4], ma soprattutto ha consentito lo sviluppo di accurati test sierologici per la diagnosi di MC quali gli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale (tTG) e gli anticorpi anti-endomisio (EmA). La disponibilità di test sierologici altamente sensibili e specifici, nonché di facile im-

piego e poco costosi, ha rivoluzionato la conoscenza medica dell'epidemiologia e delle manifestazioni cliniche della MC (1,2,5). Oggi è ben noto che la MC è una condizione molto frequente nella

popolazione generale e che la maggior parte delle diagnosi viene eseguita in soggetti adulti paucisintomatici o addirittura del tutto asintomatici (1-3). La prevalenza della MC nella popolazione

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- MC • malattia celiaca • anticorpi anti-transglutaminasi tissutale
- anticorpi anti endomisio • atrofia dei villi intestinali • DPG: dieta priva di glutine
- malattia celiaca potenziale (MCP) • malattia celiaca sieronegativa (MCSN)

La malattia celiaca è un'enteropatia cronica molto frequente nella popolazione generale e caratterizzata da manifestazioni cliniche estremamente eterogenee. Si riconoscono tre principali forme di presentazione clinica: la malattia celiaca classica, caratterizzata da sintomi e segni di franco malassorbimento intestinale, la malattia celiaca non classica, in cui prevalgono i sintomi extra-intestinali e la malattia celiaca silente, diagnosticata principalmente per familiarità. Negli ultimi decenni, si è riscontrato un aumento delle forme non classiche/silenti e in futuro ci si attende un ulteriore incremento rispetto alle forme classiche. Parallelamente, si è, però, assistito anche ad un concomitante aumento delle diagnosi sbagliate di MC. La diagnosi di malattia celiaca dell'adulto si basa sul riscontro di anticorpi anti-endomisio e/o anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA positivi ed atrofia dei villi duodenali in corso di dieta contenente glutine. Sebbene la dieta priva di glutine condotta rigorosamente e per tutta la vita rappresenti il cardine della terapia della malattia celiaca, alcuni pazienti possono andare incontro allo sviluppo di complicanze maligne che sono caratterizzate da una prognosi molto infausta. Questo articolo fornisce una panoramica sulla diagnosi e la gestione clinica dei pazienti affetti da malattia celiaca.



generale è di circa l'1%, come confermato da due recenti metanalisi (6,7). Sebbene alcuni autori sembrano suggerire che nel corso degli ultimi decenni si sia verificato un reale incremento nella prevalenza della MC (6-9), non si può certamente sottovalutare che la disponibilità di test anticorpali altamente sofisticati, migliori tecniche endoscopiche e una maggiore consapevolezza della MC tra la classe medica, abbiano contribuito all'incremento del numero di nuove diagnosi di MC (1,2,6-9). Da ultimo, non va dimenticata un'interessante ipotesi recentemente formulata che leggherebbe l'aumentata prevalenza di MC negli ultimi decenni ad una riduzione della mortalità infantile per questa condizione, dovuta alle migliori condizioni igienico-sanitarie ed assistenza sanitaria (10). Parallelamente all'incremento delle nuove diagnosi di MC si è però assistito anche ad un incremento del numero di diagnosi sbagliate. Come descritto in una recente revisione della letteratura, circa il 20% dei pazienti celiaci non vengono riconosciuti e le diagnosi sono ancora gravate da un significativo ritardo diagnostico. Inoltre, tra i pazienti inviati presso centri di riferimento, la diagnosi di MC non viene confermata nel 30-40% dei casi (11).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I quadri clinici di presentazione della MC sono estremamente eterogenei. In accordo con la classificazione di Oslo (12), sulla base dei sintomi presenti alla diagnosi, si distinguono tre prin-

cipali forme cliniche di MC: a) la MC classica, caratterizzata da un quadro di severo malassorbimento intestinale clinicamente evidente (diarrea, steatorrea, calo ponderale e nei bambini arresto dell'accrescimento staturo-ponderale); b) la MC non classica, in cui prevalgono le manifestazioni extra-intestinali o vi sono malattie autoimmuni associate; c) la MC silente, caratterizzata da assenza di sintomi clinici e diagnosticata sulla base di screening sierologico di familiari di I grado di pazienti celiaci o di popolazione generale. Tali soggetti sono generalmente asintomatici.

DIAGNOSI

La strategia di case-finding basata sull'esecuzione di test sierologici in soggetti con sintomi gastroenterici o appartenenti a categorie ad alto rischio per MC (Tabella 1) rappresenta la scelta metodologica più valida per la diagnosi di MC (1,2). La diagnosi di MC dell'adulto si basa sul riscontro di anticorpi tTG EmA di classe IgA positivi e sull'esecuzione di biopsie duodenali che mostrano un certo grado di atrofia dei villi intestinali. Per la corretta valutazione dell'architettura duodenale è fondamentale che le biopsie intestinali vengano correttamente orientate, processate e valutate da un anatomicopatologo esperto (11). Dal momento che sia i test anticorpali che le lesioni intestinali sono glutine sensibili, è assolutamente fondamentale a fini diagnostici mantenere il consumo di glutine nella dieta quando vengono effettuati questi accertamenti. Il miglioramento della sintomatologia clinica dopo l'eliminazione

Tabella 1 Categorie di pazienti ad alto rischio di malattia celiaca, in cui è raccomandato eseguire i test anticorpali per screening, anche in assenza di sintomi addominali

SCENARIO CLINICO
Anemia sideropenica
Tiroiditi autoimmuni
Diabete mellito tipo 1
Familiari di I grado di pazienti celiaci
Poliabortività ed infertilità
Aftosi orale ricorrente
Osteoporosi
Dermatite erpetiforme
Atassia idiopatica
Ipertransaminasemia idiopatica
Ipoplasia dello smalto dentale
Sindrome di Down
Sindrome di Turner

zione del glutine dalla dieta non deve assolutamente sostituire l'esecuzione dei test specifici (sierologia e biopsie duodenali) per la diagnosi di MC (1,2,11). Inoltre, è sempre necessario eseguire il dosaggio delle immunoglobuline sieriche di classe A, al fine di escludere un deficit di IgA, condizione che si ritrova in associazione alla MC nel 2% dei casi



Tabella 2

Principali errori metodologici nella diagnosi di malattia celiaca (13).

DIAGNOSI FALSAMENTE POSITIVE	DIAGNOSI FALSAMENTE NEGATIVE
Diagnosi di MC basata sulla risposta clinica alla DPG senza aver eseguito sierologia specifica e biopsia duodenale	Mancato riconoscimento di quadri di presentazione subdoli o mancata esecuzione di screening sierologico in gruppi ad alto rischio per MC
Diagnosi sierologica basata sulla positività isolata di test sierologici obsoleti (anticorpi anti-reticolina, anticorpi anti-gliadina)	Mancata esecuzione di biopsie duodenali in pazienti con alta probabilità pre-test di avere la MC, anche in presenza di sierologia negativa
Biopsie duodenali non orientate	Deficit di IgA, immunodeficienza comune variabile
Interpretazione scorretta della classificazione di Marsh	Accertamenti eseguiti in corso di dieta priva di glutine e/o terapia immunosoppressiva Biopsie duodenali non eseguite per un aspetto endoscopico normale della mucosa duodenale
Diagnosi basata sulla positività di HLA-DQ2/DQ8	Mancato riconoscimento delle molecole HLa-DQ2.2 e HLa-DQ7.5 come predisponenti la MC
Sovrastima della diagnosi di malattia celiaca refrattaria in pazienti che non presentano risposta clinica/istologica alla DPG e senza aver escluso altre possibili cause	Mancato sospetto ed accertamenti per enteropatie non-celiache in pazienti con pregressa diagnosi di MC che non risponde clinicamente/istologicamente alla DPG

DPG: dieta priva di glutine; MC: malattia celiaca

(1,2). In tal caso, è necessario eseguire il dosaggio di tTG e/o EmA di classe IgG, per evitare falsi negativi legati all'impiego della sierologia standard di tipo IgA (1,2,11). Gli anticorpi di scelta per la diagnosi di MC nel soggetto adulto sono i tTG e gli EmA, mentre l'uso di vecchi test anticorpali quali gli anticorpi anti-gliadina, o altri di più recente

introduzione quali gli anticorpi anti-gliadina deamidata sono da sconsigliare. Infine, bisogna ricordare che il riscontro isolato di una tipizzazione HLA positiva per DQ2 e/o DQ8 non è sufficiente di per sé a porre diagnosi di MC. Al contrario, in ragione del suo valore predittivo negativo pressoché assoluto, la tipizzazione HLA può essere utile nei casi in

cui la sierologia e la biopsia duodenale non conducano ad una diagnosi finale, oppure in alcune forme di MC quali la malattia celiaca potenziale, la malattia celiaca sieronegativa o la malattia celiaca complicata (vedi dopo). La Tabella 2 riassume i principali errori metodologici nella diagnosi di MC (11).

Per quanto nei bambini le linee guida promulgate dalla ESPGHAN nel 2012 (13), e poi aggiornate nel 2020 (14) consentano in casi selezionati una diagnosi sierologica di MC, tale approccio non è ancora applicabile alla popolazione adulta, anche se l'argomento è oggetto di vasto interesse clinico e scientifico (15).

TERAPIA:

LA DIETA PRIVA DI GLUTINE

La dieta priva di glutine rappresenta l'unica terapia per la MC. Tale dieta deve essere condotta in maniera rigorosa per tutta la vita indipendentemente dal quadro clinico che ha condotto alla diagnosi di MC. È stato ampiamente dimostrato che la dieta priva di glutine condotta rigorosamente non solo consente la completa risoluzione dei sintomi e delle lesioni istologiche (Figura 1), ma previene anche l'insorgenza di complicanze maligne della MC (16) e riduce la morbilità correlata alla MC dovuta a condizioni quali l'osteoporosi (17) e i disturbi ostetrico-ginecologici (18).

Dal momento che mantenere un'ottima aderenza alla dieta sul lungo periodo potrebbe essere difficile, oltre che impegnativo dal punto di vista psicologico e delle relazioni sociali, un colloquio dietologico con personale qualificato al momento



della diagnosi ed un follow-up clinico regolare (ogni 1-2 anni) rivestono un ruolo cruciale nel mantenimento di un'adeguata aderenza alla dieta (1,2).

DIAGNOSI DIFFICILI DI MALATTIA CELIACA: LA MALATTIA CELIACA POTENZIALE E LA MALATTIA CELIACA SIERONEGATIVA

Per quanto la diagnosi di MC si basi sulla presenza di un certo grado di atrofia dei villi duodenali e positività di TTG/EmA, esistono due forme particolari di MC che si discostano da questa regola: la malattia celiaca potenziale (MCP) e la malattia celiaca sieronegativa (MCSN) (1,2,19,20).

La MCP è caratterizzata dal riscontro di Ema positivi e mucosa duodenale architettonicamente preservata in corso di dieta contenente glutine (1,2,19). La prevalenza della MCP può arrivare ad essere fino al 18% di tutti i pazienti celiaci e le caratteristiche cliniche dei pazienti con MCP non si discostano in modo sostanziale da quelle dei pazienti con MC convenzionale (19). Si è visto che fino al 35% dei pazienti con MCP che mantengono una dieta contenente glutine può sviluppare una MC con franca atrofia dei villi intestinali, anche se la tempistica entro cui si sviluppa l'atrofia dei villi è totalmente imprevedibile; l'atrofia dei villi, infatti, può verificarsi sia dopo pochi mesi, ma anche dopo molti anni dalla diagnosi di MCP (19). Ad oggi non è ancora chiara quale sia la migliore strategia per la gestione clinica dei pazienti con MCP.

Infatti, non è ancora stato stabilito se sia più vantaggioso mantenere una normale dieta contenente glutine ed eseguire controlli endoscopici annuali (biopsie duodenali) per valutare l'evoluzione verso una MC conclamata o, se al contrario, si debba privilegiare l'inizio della dieta priva di glutine fin dalla diagnosi. Si ritiene pertanto opportuno valutare questa decisione sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente.

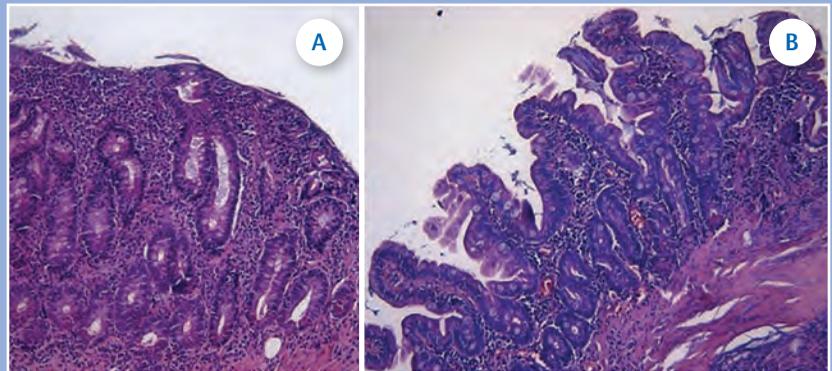
La MCSN è una rara forma di MC (prevalenza < 5% di tutti i pazienti celiaci) caratterizzata da Ema e tTG di classe IgA e IgG negativi e franca atrofia dei villi intestinali. Al fine di confermare la

diagnosi è fondamentale escludere tutte le possibili enteropatie non legate al consumo di glutine che possono causare atrofia dei villi intestinali e dimostrare una completa risposta clinica ed istologica alla dieta priva di glutine (20). Le enteropatie croniche da escludere prima di poter considerare la diagnosi di MCSN comprendono: l'enteropatia autoimmune, l'enteropatia in corso di immunodeficit comune variabile, le forme iatrogene (utilizzo di sartani, soprattutto olmesartan, chemio e radioterapia, graft versus host disease), le forme infettive (giardiasi, HIV, morbo di Whipple, tubercolosi), alcuni linfomi primitivi dell'intestino



Figura 1

Istologia duodenale prima e dopo l'inizio della dieta priva di glutine in un paziente affetto da malattia celiaca



A) Istologia al momento della diagnosi di malattia celiaca, in dieta contenente glutine: la mucosa duodenale è correttamente orientata e mostra severa atrofia dei villi intestinali, iperplasia delle cripte e incremento dei linfociti intraepiteliali.

B) Istologia dopo 12 mesi di dieta priva di glutine rigorosa: la mucosa duodenale è correttamente orientata e mostra ripristino completo della normale architettura mucosale



tenue, il morbo di Crohn e la gastroenterite eosinofila (20-23). Per quanto la MCSN sia ancora poco definita, recenti evidenze suggeriscono che i pazienti affetti da MC sieronegativa siano caratterizzati da un fenotipo clinico e da una prognosi peggiori dei pazienti affetti da MC convenzionale (20-22).

Sia i pazienti affetti da MCP che quelli affetti da MCSN necessitano di una gestione specialistica presso centri di riferimento.

COMPLICANZE DELLA MALATTIA CELIACA

Sebbene la dieta priva di glutine rappresenti il cardine della terapia della MC, alcuni pazienti vanno incontro allo sviluppo di complicanze pre-maligne e maligne che sono responsabili dell'aumentata mortalità riscontrata nei pazienti celiaci rispetto alla popolazione generale (23,24). Tali complicanze includono: la malattia celiaca refrattaria di tipo 1 e di tipo 2, il linfoma a cellule T enteropatico, la digiuno ileite ulcerativa, alcuni linfomi B addominali (a grandi cellule, mantellari, della zona marginale), l'adenocarcinoma dell'intestino tenue e la sprue collagenosica (25,26,27). Le complicanze della MC sono molto rare (incidenza annua stimata 0.2% per anno di tutti i pazienti celiaci) (25), ma sono caratterizzate da un quadro clinico molto severo e da una scarsa risposta alle terapie immunosoppressive tradizionali. Per tale motivo, la gestione di pazienti con malattia celiaca complicata è di pertinenza di centri di riferimento. Nonostante questo, la prognosi di que-

sti pazienti resta infausta. Per questo motivo nel corso degli ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo studio dei fattori di rischio per lo sviluppo di tali complicanze, al fine di identificare precocemente i pazienti a maggior rischio e programmare percorsi di follow-up personalizzati (26,28,29). In particolare, si è visto che i principali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze sono rappresentati dall'avanzata età alla diagnosi (>50 anni), dal pattern clinico di presentazione classica, dall'omozigosi per HLA-DQ2 (30). Risultati discordanti sono stati ottenuti per un lungo ritardo diagnostico (tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi clinici che hanno condotto alla diagnosi di MC e la diagnosi stessa) e il sesso maschile.

Le complicanze della MC devono essere sospettate ogni qualvolta in un paziente celiaco che sta conducendo una dieta priva di glutine rigorosa vi sia la persistenza o la ricorrenza di gravi sintomi di malassorbimento, febbre, dolore addominale, vomito, sanguinamenti dal tratto digerente, anemizzazione severa. Questi scenari clinici impongono

la ripetizione di una gastroscopia con biopsie duodenali e l'invio del paziente presso un centro di riferimento.

CONCLUSIONI

La MC è una condizione molto frequente nella popolazione generale e clinicamente eterogenea, la cui diagnosi si basa sulla positività di anticorpi specifici ed esecuzione di biopsia duodenale che conferma la presenza di un certo grado di atrofia dei villi intestinali. Gli accertamenti che conducono alla diagnosi di MC devono essere eseguiti mantenendo il consumo di cibi contenenti glutine, onde evitare errori diagnostici. La dieta priva di glutine da condursi rigorosamente per tutta la vita rappresenta l'unica terapia ad oggi disponibile, in grado di condurre alla completa risoluzione delle lesioni intestinali e delle manifestazioni cliniche e di prevenire lo sviluppo di gravi complicanze caratterizzate da prognosi infausta. La gestione di alcune forme rare di MC quali la MC potenziale, la MC sieronegativa, nonché delle complicanze della MC rimane di pertinenza specialistica.



Bibliografia

1. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. *Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology*. *Gut* 2014;63:1210-28.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease*. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76;
3. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO et al. *Changing face of adult coeliac disease: Experience of a single hospital in South Yorkshire*. *Postgrad Med J* 2002;78:31-3.
4. 5. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. *Identification of tissue transglutaminase as*



Bibliografia

- the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
6. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2520-4.
 7. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D et al. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
 8. Singh P, Arora A, Strand TA et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-836.
 9. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217-25.
 10. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42:530-8.
 11. Biagi F, Raiteri A, Schiepatti A et al. The Relationship Between Child Mortality Rates and Prevalence of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:289-294.
 12. Schiepatti A, Savioli J, Vernerio M et al. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders. *Nutrients* 2020;12:1711.
 13. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
 14. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
 15. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141-156.
 16. Penny HA, Raju SA, Lau MS et al. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts. *Gut* 2021;70:876-883.
 17. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, et al. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-8.
 18. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355-60.
 19. Schiepatti A, Sprio E, Sanders DS et al. Coeliac disease and obstetric and gynaecological disorders: where are we now? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:425-433.
 20. Biagi F, Trotta L, Alfano C et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patients. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:537-42.
 21. Schiepatti A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:154-158.
 22. Schiepatti A, Biagi F, Fraternali G et al. Short article: Mortality and differential diagnoses of villous atrophy without coeliac antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:572-576.
 23. Aziz I, Peerally MF, Barnes JH et al. The clinical and phenotypic assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut* 2017;66:1563-1572.
 24. Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:158-62.
 25. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J et al. Association Between Celiac Disease and Mortality Risk in a Swedish Population. *JAMA* 2020;323:1277-1285.
 26. Biagi F, Gobbi P, Marchese A et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014;46:227-30.
 27. Biagi F, Schiepatti A, Maiorano G et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis* 2018;50:549-552.
 28. Biagi F, Marchese A, Ferretti F et al. A multicentre case control study on complicated coeliac disease: two different patterns of natural history, two different prognoses. *BMC Gastroenterol* 2014;14:139.
 29. Biagi F, Schiepatti A, Malamut G et al. PROgnosticating COeliac patieNts SURvival: the PROCONSUL score. *PLoS One* 2014;e84163.
 30. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315-9.



La Cheratocongiuntivite Vernal

Marzio Masini^{1,2}, Laura Di Grande²,
Roberto Caputo³, Francesca Mori²,
Cinzia de Libero³, Neri Pucci²

¹ Dipartimento di Pediatria,
Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

² Unità di Allergologia,
Dipartimento di Pediatria,
Ospedale Universitario Pediatrico Anna Meyer,
Firenze, Italia.

³ Dipartimento di Oftalmologia Pediatrica,
Ospedale Universitario Pediatrico Anna Meyer,
Firenze, Italia.

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 42-50

INTRODUZIONE

La cheratocongiuntivite vernal (VKC) è una patologia oculare cronica che fa parte del grande gruppo delle congiuntiviti allergiche, a cui appartengono anche le infinitamente più note e frequenti congiuntiviti allergiche stagionali e perenni con cui, come vedremo, la VKC condivide alcuni aspetti ma da cui si discosta per altre fondamentali caratteristiche cliniche e terapeutiche.

ENTITÀ DEL PROBLEMA

La VKC è una patologia rara a livello mondiale con un'incidenza annuale di circa 7,9 casi ogni 100.000 abitanti di età inferiore a 16 anni, e addirittura un nuovo caso ogni 1.600.000 persone di età superiore a 16 anni; Questa malattia, infatti, colpisce prevalentemente l'età pediatrica, con insorgenza nella prima decade di vita e con attenuazione dei sintomi, fino alla remissione, alla pubertà (1,2).

RIASSUNTO

Parole chiave

- Cheratocongiuntivite Vernal • VKC • congiuntivite • immunosoppressori topici
- ciclosporina • tacrolimus • papille congiuntivali

Abbreviazioni

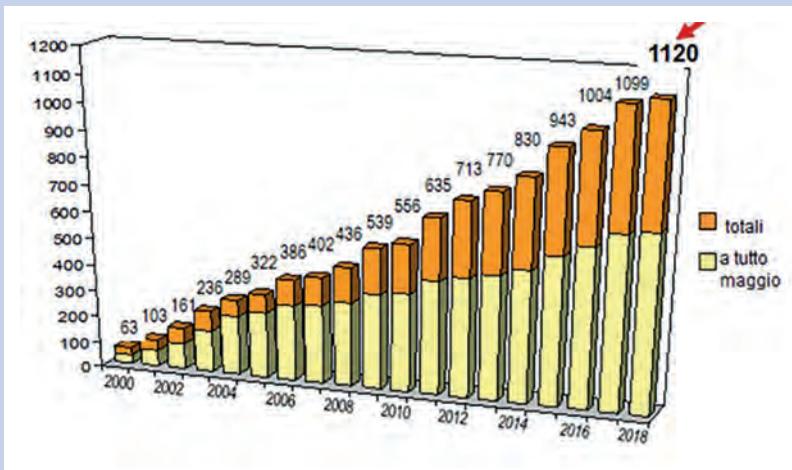
- VKC Cheratocongiuntivite Vernal • AKC Cheratocongiuntivite Atopica
- PAC Congiuntivite Allergica Perenne • SAC Congiuntivite Allergica Stagionale
- TNF Tumor Necrosis Factor

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una patologia oculare cronica tipica dell'età pediatrica che colpisce prevalentemente bambini che vivono in climi caldi e soleggiate; si presenta, inizialmente, con sintomi simili a quelli della congiuntivite allergica, come iperemia, prurito oculare e lacrimazione, ma anche con caratteristiche più peculiari come la sensazione di corpo estraneo e la fotofobia. Peculiare anche la severità, associata a resistenza al trattamento con antistaminici, antinfiammatori e cromoni. La VKC ha andamento tipicamente stagionale, con riacutizzazione nei mesi primaverili ed estivi. Il riscontro alla visita oculistica di segni come le papille giganti e i noduli di Trantas permette di porre diagnosi. La terapia si avvale, inizialmente, di brevi cicli di colliri steroidei, con successiva impostazione di una terapia di fondo con colliri con immunosoppressori come Ciclosporina e Tacrolimus. In caso di mancato o ritardato inizio di una adeguata terapia, la VKC può causare serie complicanze permanenti, fino alla perdita del visus. Solitamente la VKC va incontro a risoluzione spontanea con la pubertà.



Figura 1

Casi di cheratocongiuntiviti croniche seguiti presso le unità operative di Allergologia ed Oftalmologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze anni 2000-2018.



PATOGENESI ED EZIOLOGIA

La patogenesi di questa patologia è complessa e non del tutto nota:

La presenza di un meccanismo IgE-mediato, con una risposta di ipersensibilità di tipo I, simile a quello alla base di altre patologie allergiche come l'oculorinite allergica e l'allergia alimentare, è riportata in molteplici studi. Questa ipotesi è supportata dalla frequente associazione con patologie dello spettro atopico e dal frequente riscontro di elevati livelli di IgE a livello congiuntivale ed ematico. Inoltre, il rilascio di istamina dai mastociti congiuntivali, dopo contatto con potenziali allergeni per cui le IgE presenti sulla superficie dei suddetti mastociti mostrano specificità, causa alcuni dei sintomi tipici della patologia: rossore, prurito, lacrimazione.

Tuttavia, la incostante associazione con altre patologie atopiche, il fatto che la maggioranza dei pazienti non presenti IgE specifiche per i principali inalanti e la scarsa risposta ai trattamenti con antistaminici e stabilizzatori di membrana, suggerisce che oltre ad una risposta puramente IgE-mediata siano in gioco altri meccanismi. È stato infatti dimostrato il coinvolgimento di una risposta "Cellulo-mediata" principalmente di tipo Th2, con produzione di citochine IL-4 e IL-13 (10-12).

È stato ipotizzato anche un meccanismo di "Autofagia", sostenuto dal Tumor Necrosis Factor (TNF), i cui livelli sono elevati nelle lacrime dei pazienti con VKC (13);

Questo insieme di fattori contribuisce

Per ragioni ancora non del tutto chiare la VKC mostra una spiccata preferenza per il sesso maschile, colpendo i bambini con una frequenza da doppia a quadrupla rispetto alle bambine. Questa tendenza va a ridursi fino a scomparire dopo la pubertà.

La frequenza di questa patologia varia drammaticamente tra le regioni geografiche: anche solo all'interno dell'Europa occidentale le differenze sono notevoli, con prevalenze che oscillano dagli 0,3-1,9 pazienti su 10.000 abitanti in Norvegia, a valori che arrivano addirittura a 27,8 su 10.000 abitanti in Italia (1,3,4). Nel nostro paese, infatti, la VKC rappresenta fino al 15% delle visite oculistiche pediatriche. Altre regioni come l'Arabia Saudita, Israele, la Turchia e l'India e molteplici

regioni africane mostrano prevalenze elevate di questa malattia, paesi che, come l'Italia, hanno climi caldi e soleggiati per la maggior parte dell'anno (5-9).

Presso l'AOU Meyer di Firenze vengono seguiti pazienti affetti da cheratocongiuntiviti croniche fin dai primi anni '2000, e come mostra la Figura 1 si è avuto un notevole incremento dei casi osservati nel corso degli anni. Come si evince dalla Figura 2, quasi il 90% di queste cheratocongiuntiviti croniche è costituito da casi di VKC.

Questo è da attribuire senza dubbio ad una migliore conoscenza della patologia, ma anche ad un forte incremento dei casi in assoluto, di cui una causa potrebbe essere ricercata anche nelle variazioni climatiche.



a creare un ambiente caratterizzato da uno stato di infiammazione cronica e associato rimodellamento tissutale, che coinvolge l'attivazione e l'interazione tra mastcellule, eosinofili, neutrofilo e linfociti, in aggiunta al coinvolgimento di cellule residenti come i cheratinociti della cornea e i fibroblasti della congiuntiva. Questa situazione rappresenta il substrato su cui stimoli specifici (allergeni inalanti) o aspecifici (sole/luce, vento, irritanti) possono scatenare i sintomi che affliggono questi pazienti, descritti di seguito.

SEGNI CLINICI

I segni e i sintomi soggettivi della VKC sono, nelle fasi iniziali, difficilmente distinguibili da quelli della più comune congiuntivite allergica e comprendono: pruri-

to oculare, secrezione oculare filamentosa, lacrimazione e rossore oculare;

Alcuni sintomi invece sono molto frequenti nella VKC ma meno nella congiuntivite allergica come la sensazione di corpo estraneo, ad esempio, ovvero la sensazione di avere "sabbia negli occhi" (14); Estremamente caratteristica della VKC è inoltre la fotofobia, ovvero l'intenso fastidio se non addirittura dolore oculare provato dal paziente all'esposizione a raggi luminosi, tradizionalmente intesi come raggi solari, ma che includono anche quelli prodotti da dispositivi elettronici come televisioni, computer, smartphone e tablet, a cui i bambini italiani sono sempre più esposti (15).

È stato inoltre notato e descritto che i bambini con VKC hanno, in media, ciglia più lunghe dei loro coetanei (Figura 3). Il reperto può essere spiegato dall'au-

mentato flusso sanguigno e vascolarizzazione locale secondaria allo stato di infiammazione cronica, con conseguente ipertrofia delle papille delle ciglia; Si è inoltre ipotizzato che questa ipertrofia delle ciglia possa svolgere una funzione protettiva, di barriera, nei confronti degli agenti fisici esterni, in primo luogo la radiazione solare (16,17).

I segni obiettivi oculari patognomici della VKC sono rappresentati da:

- Papille tarsali: elementi rilevati e rossi visibili sulla superficie interna della congiuntiva della palpebra superiore. Se numerose possono dare un aspetto "Ad acciottolato" (Figura 4). Le papille più grandi di 3 mm (papille giganti) sono tipiche della VKC (Figura 5) e ne definiscono la variante "Tarsale".
- Papille limbari: papille gelatinose presenti a livello del "Limbus" tra congiuntiva e cornea (Figura 6); sulla loro sommità possono essere presenti punti bianco-giallastri, chiamati "Noduli di Trantas", patognomici della VKC (Figura 7). L'interessamento del limbus è caratteristico della variante "Limbare".
- La presenza contemporanea di papille tarsali e papille limbari permette la classificazione di variante "Mista" della VKC.

Il mancato riconoscimento e trattamento di questa malattia espone il bambino al rischio di sviluppo di complicazioni e manifestazioni più gravi, con esiti anche permanenti (18,19).

Le complicanze a lungo termine possono essere causate dalla malattia stessa o dalla terapia inadeguata. Tra queste:

- Ulcera a scudo: ulcere superficiali che

Figura 2

Composizione dei casi di cheratocongiuntivite cronica seguite presso le unità operative di Allergologia e di Oftalmologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze nel 2016

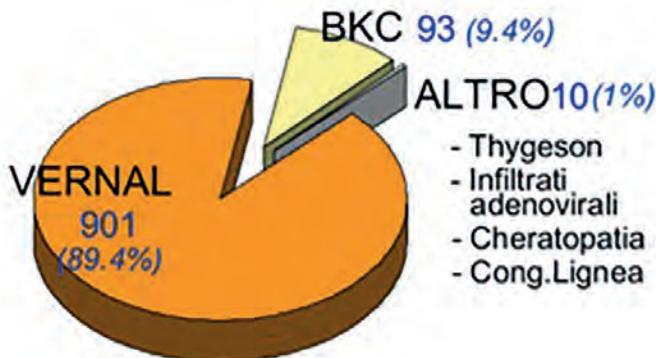




Figura 3 Ciglia di un paziente con VKC



Figura 4 Papille "Ad acciottolato" in sede tarsale superiore



Figura 5 Papille giganti in sede tarsale superiore



causano opacificazione della cornea (Figura 8); possono anche non essere dolorose ma se non trattate possono portare a danni permanenti per il visus, fino alla perdita della vista.

- Cheratite puntata: manifestazione aspecifica (presente anche nel contesto di cheratiti virali, tossiche e fisiche), si manifesta con gli stessi sintomi della VKC (fotofobia, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, arrossamento) ma porta a progressiva perdita della vista. Si diagnostica con la lampada a fessura.
- Cheratocono: a causa dell'assottigliamento e sfiancamento della cornea dovuto all'infiammazione cronica ed al continuo sfregamento, la cornea può assumere un aspetto conico portando a difetti del visus e astigmatismo.
- Neovascolarizzazione corneale: l'infiammazione cronica causa la comparsa di vasi sanguigni sulla cornea (soprattutto nella parte superiore), che possono ostacolare la visione. Presente

raramente nella cheratoconjuntivite Vernal, di solito in seguito alla formazione delle ulcere a scudo, è più spesso riscontrata nelle forme di cheratoconjuntivite atopica.

- Pseudogerontoxon: deposito asintomatico di lipidi nella cornea, si manifesta come un arco grigiastro alla periferia della cornea. Simile all' "Arco Senile" degli anziani.

Figura 6 Papille limbari in paziente con VKC in sede tarsale superiore



Figura 7 Papille limbari con associati noduli di Horner - Trantas



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Come già accennato la principale diagnosi differenziale della cheratoconjuntivite Vernal è rappresentata dalla congiuntivite allergica.

Questa, infatti, si presenta con prurito oculare, iperemia congiuntivale e lacrimazione, sintomi presenti anche in pa-



Figura 8

Ulcere corneali "A scudo"



zienti con cheratocongiuntivite Vernal; per tale motivo, bambini con VKC, che all'esordio presentano spesso anche solo questi sintomi, vengono frequentemente erroneamente etichettati come affetti da congiuntivite allergica e trattati di conseguenza, con antistaminici orali e/o topici, che tuttavia hanno efficacia solo in una piccola percentuale di pazienti e solo in forme lievi e iniziali di VKC.

La stagionalità dei sintomi è anch'essa simile a quella della VKC: i sintomi in entrambi i casi insorgono in primavera, con l'aumentare delle ore di sole e della permanenza all'aperto, ma se tendenzialmente i bambini con congiuntivite allergica primaverile presentano un miglioramento clinico con l'arrivo dell'estate (e la fine della stagione pollinica), è proprio in questo periodo che i bambini con VKC peggiorano; I sintomi di VKC vanno progressivamente a ridursi con l'avvento dell'autunno, anche se, in una percentuale non indifferente dei casi, i sintomi possono persistere durante tutto il corso dell'anno (20).

L'intensità della sintomatologia della VKC è inoltre tendenzialmente molto maggiore rispetto a quella presentata dalla congiuntivite allergica, e non vi è associazione con sintomi rinitici.

La fotofobia e la sensazione di corpo estraneo sono altri sintomi raramente segnalati in pazienti con congiuntivite allergica, mentre sono tipici della VKC. Un'altra patologia da porre in diagnosi differenziale con la VKC è la Cheratocongiuntivite Atopica (AKC), una patologia oculare cronica su base allergica che colpisce prevalentemente pazienti con dermatite atopica e altre patologie dello spettro atopico, e si manifesta anch'essa con prurito, bruciore, fotofobia e sensazione di corpo estraneo. Come la VKC, l'AKC ha un decorso cronico, ad andamento però più persistente, con sintomi di intensità meno variabile da una stagione all'altra; l'età di esordio è inoltre più avanzata (più frequente nella 2°-3° decade). All'esame oculistico sono presenti papille tarsali, come nella VKC, ma a differenza di

quest'ultima, nell'AKC queste sono più frequentemente localizzate nella palpebra inferiore. Inoltre, i noduli di Horner-Trantas sono presenti solo nella VKC: il riscontro di tali formazioni permette di fare diagnosi di VKC. La secrezione oculare è presente in entrambe le forme, ma se quella che caratterizza la VKC è densa, mucosa, filamentosa, la secrezione oculare nell'AKC è più acquosa e fluida (14, 21).

Nella tabella 1 sono riportate le differenze tra VKC e AKC.

Un'altra forma di congiuntivite da porre in diagnosi differenziale con la VKC è la congiuntivite gigantomapillare (22): questa forma, anch'essa cronica, si associa all'utilizzo cronico di lenti a contatto o alla presenza di altri corpi estranei a livello congiuntivale. Lo stimolo irritativo costante porta ad una risposta infiammatoria persistente, responsabile dei sintomi soggettivi (prurito, visione appannata, sensazione di corpo estraneo) e oggettivi (papille giganti) tipici di questa patologia. A differenza della VKC, dopo rimozione del corpo estraneo (solitamente lenti a contatto) la sintomatologia si risolve in tempi brevi, solo in rari casi necessitando di lacrime artificiali, colliri antistaminici o eccezionalmente brevi cicli di colliri cortisonici. Nella tabella 2 sono poste in diagnosi differenziale le varie forme di congiuntiviti allergiche.

TERAPIA E GESTIONE

La terapia iniziale della VKC (anche a causa dell'errata diagnosi di congiun-



tivite allergica) consiste solitamente nell'utilizzo di colliri antistaminici o antistaminici orali, che tuttavia nella stragrande maggioranza dei casi hanno scarso beneficio (11,13,23). Se non viene riconosciuta, il paziente esegue ripetuti cicli di colliri steroidei che sono efficaci in acuto ma che, una volta sospesi, permettono la rapida ripresa dei sintomi; inoltre non è indicato eseguire terapie cortisoniche prolungate a causa dei seri rischi correlati, come il glaucoma e la cataratta.

Per tale motivo è fondamentale una diagnosi tempestiva e l'impostazione di un'adeguata terapia.

Nella fase acuta di esordio stagionale l'utilizzo di colliri con corticosteroidi è utile per indurre una remissione clinica. Solitamente nell'arco di 5-6 giorni vi è beneficio. Questo utilizzo di corticosteroidi topici è efficace e sicuro.

Una volta indotta la remissione dei sintomi, si rende necessaria l'impostazione di una terapia di mantenimento;

A tale scopo si utilizzano in prima battuta farmaci "off-label", come colliri a base di ciclosporina, solitamente preparati in formulazioni galeniche all'1% dai centri di riferimento (in alcuni centri si utilizzano concentrazioni alternative con range dallo 0,5% al 2%); la ciclosporina è un farmaco immunosoppressore che agisce a livello locale, con non significativo assorbimento a livello sistemico, essendo quindi privo degli effetti collaterali noti che si associano all'utilizzo del farmaco per via sistemica (24-27).

Un altro farmaco utilizzato è il Tacrolimus in collirio, anch'esso immunosoppressore attivo solo localmente, che

si è dimostrato essere efficace anche in pazienti resistenti alla terapia con Ciclosporina con un ottimo profilo di sicurezza (28-31).

Per la somministrazione per via oculare di Tacrolimus e ciclosporina è necessario l'ottenimento di un consenso informato da parte dei pazienti (dai genitori se minori).

Dalla primavera 2021, l'AIFA ha approvato l'utilizzo di una preparazione oculare a base di ciclosporina alla concentrazione dello 0,1% nelle forme severe di VKC; questa formulazione, nonostante una bassa concentrazione di farmaco, presenta una elevata biodisponibilità, in quanto veicolata in emulsione cationica. Le nanogocce presenti nell'emulsione presentano una carica ionica positiva (cationi), che viene quindi attratta dalla superficie delle membrane delle cellule congiuntivali, che sono cariche negativamente. Questo meccanismo porta ad un maggiore assorbimento e ad un maggiore tempo di permanenza del farmaco sulla superficie oculare (32).

Data il recente utilizzo non è per il momento possibile stabilire la reale efficacia di questa preparazione rispetto alle preparazioni galeniche tradizionali.

Infine, negli ultimi dieci anni, è stato riportato l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-IgE (Omalizumab) in multipli case reports e case series (33-38). In tutti questi case reports la terapia con Omalizumab ha portato a netto miglioramento dei segni e sintomi presentati da questi pazienti, che in alcuni casi erano arrivati a dover assumere cicli prolungati di colliri cortisonici, ciclosporina sistemica e topica per mantenere un solo parziale controllo. La durata della terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE varia da caso a caso: solitamente un ciclo di 6 mesi è sufficiente. Tuttavia, sono stati riscontrati casi di ricadute alla sospensione dopo due anni di terapia continuativa, ma anche casi di remissione completa e persistente dopo 1 sola dose di omalizumab.

Oltre alla terapia farmacologica i pazienti affetti da VKC beneficiano dell'a-



Tabella 1

Confronto caratteristiche cliniche VKC vs AKC

Caratteristiche	VKC	AKC
Età esordio	1a decade	>2°-3° decade
Sesso	M>>>F	M=F
Variazione stagionale	Primavera/estate	Solitamente perenne
Secrezione oculare	Densa, filamentosa	Acquosa, trasparente
Frequenza di cicatrici congiuntivali	Moderata	Alta
Noduli di Horner-Trantas	Presenti	Assenti
Neovascolarizzazione corneale	Rara	Frequente



Tabella 2

Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche

Congiuntiviti allergiche: diagnosi								
DENOMINAZIONE	Eziologia	Età all'esordio	Clinica	Sospetto diagnostico	Diagnosi	Terapia locale	Prognosi	
C. ALLERGICA	stagionale (SAC)	Pollini IgE-mediata	fine seconda decade	primaverile + rinite	Clinica	positività IgE specifiche	<ul style="list-style-type: none"> • antistaminici • cromoni • dual-action a gents 	sempre buona
	perenne (PAC)	acari, animali IgE-mediata		pluristagionale + rinite				
CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL (VKC)		sconosciuta	prima decade	primaverile estiva; Atopia 50%	<ul style="list-style-type: none"> • estiva • resistente • coinvolge la cornea 	<ul style="list-style-type: none"> • papille giganti tarsali superiori • papille al limbus 	<ul style="list-style-type: none"> • cortisonici • ciclosporina • tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • guarigione pubertà • possibili esiti
CHERATOCONGIUNTIVITE ATOPICA (AKC)		sconosciuta	13-19 aa	invernale estiva eczema 95%	<ul style="list-style-type: none"> • età • eczema • clinica 		<ul style="list-style-type: none"> • cortisonici • ciclosporina • tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • guarigione IV-V decade • possibili esiti (cataratta)
CONGIUNTIVITE GIGANTOPAPILLARE (GPC)		corpi estranei (lenti, suture)	Giovani adulti	prurito, secrezione, annebbiamento	<ul style="list-style-type: none"> • clinica • lenti a contatto 	<ul style="list-style-type: none"> • papille tarsali • opacità tarsali • cheratite puntata 	<ul style="list-style-type: none"> • rimoz. Lenti • antiflogosi 	buona con rimozione

(tratta da Pucci et al., 2010 https://www.siaip.it/upload/riap/329_diagnosi%20differenziale%20delle%20congiuntiviti%20allergiche.pdf)



dozione di precauzioni come:

- applicazione quotidiana di lacrime artificiali, che aiutano a ricostruire il film lacrimale, che si sa essere carente in questa patologia, e a eliminare eventuali allergeni e irritanti che si possono depositare sulla superficie oculare (10,18).
- evitare l'esposizione prolungata e intensa a raggi luminosi; questi possono essere intesi sia come raggi solari (necessario quindi minimizzare la permanenza all'aperto nelle ore centrali della giornata, in particolare al mare e in montagna), che come raggi luminosi artificiali provenienti da devices elettronici, come televisioni, computer, smartphones e tablet.
- evitare l'esposizione al vento e agli agenti atmosferici, stimoli irritativi

aspecifici;

- in caso di bambini con allergie, evitare quanto più possibile il contatto con allergeni noti (pollini, polvere ecc.)
- utilizzo, all'aperto, di occhiali da sole fascianti e berretti con visiera, specialmente nei periodi primaverili ed estivi.

STORIA NATURALE

La VKC è una patologia cronica ad andamento recidivante con frequenza stagionale; esordisce, come precedentemente menzionato, intorno ai 6-7 anni; durante il suo decorso, soprattutto se non adeguatamente trattata, può avere un forte impatto sulla qualità della vita, portando il bambino a non associare la bella stagione alle vacanze

e alla spensieratezza ma al peggior periodo dell'anno. L'incidenza di complicanze a lungo termine, inoltre, in caso di non adeguata terapia, può raggiungere valori molto elevati: queste, infatti, possono colpire dal 6 al 55% dei pazienti con VKC (23).

Tuttavia, la VKC in oltre il 90% dei casi va incontro a risoluzione spontanea dopo la pubertà, entro la fine della seconda decade (11,39). Nell'arco di 2-3 anni i sintomi si ripresentano con intensità ogni anno minore rispetto al precedente, fino alla completa scomparsa, per poi non ripresentarsi l'anno successivo. Anche in quest'ultima situazione si consiglia di effettuare comunque di effettuare una valutazione oculistica l'anno successivo, anche in assenza di sintomi clinici, per confermare l'avvenuta guarigione della VKC.



Bibliografia

1. Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et al. - Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: A rare disease? *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1097-1102.
2. Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. - Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: A demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(3):406-410.
3. Bonini S, Lambiase A, et al. - Vernal keratoconjunctivitis revisited: A case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology.* 2000;107(6):1157-1163.
4. Montan PG, Ekström K, Hedlin G, et al. - Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre - Epidemiological, functional, and immunologic investigations. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999;77(5):559-563.
5. McMoli T E, Assonganyi T. - Limbal vernal kerato-conjunctivitis in Yaounde, Cameroon. A clinico-immunology study. *Rev Int Trach Pathol Ocul Trop Subtrop Sante Publique.* 1991;68:157-170.
6. AlHarkan DH. - Management of vernal keratoconjunctivitis in children in Saudi Arabia. *Oman J ophthalmol.* 2020;13(1):3-12.
7. Marey HM, Mandour SS, el Morsy OA, et al. - Impact of Vernal Keratoconjunctivitis on School Children in Egypt. *Semin Ophthalmol.* 2017;32(5):543-549.
8. Ukponmwan CU. - Vernal keratoconjunctivitis in Nigerians: 109 consecutive cases. *Trop Doct.* 2003;33(4):242-245.
9. Tuft SJ, Cree IA, Woods M, et al. - Limbal vernal keratoconjunctivitis in the tropics. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1489-1493.
10. Singhal D, Sahay P, Maharana PK, et al. - Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol.* 2019;64(3):289-311.
11. Addis H, Jeng BH. - Vernal keratoconjunctivitis. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:119-123.
12. Zicari AM, Nebbioso M, Lollobrigida V, et al. - Vernal keratoconjunctivitis: atopy and autoimmunity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1419-1423.



Bibliografia

13. Leonardi A. - Vernal keratoconjunctivitis: Pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2002;21(3):319-339.
14. Pucci N, Pingitore G, Arrigoni S, et al. - Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche. *Riv Immunol Allergol Ped.* 2010;1:11-18.
15. Fischer Grote L, Kothgassner OD, Felnhöfer A. - The impact of problematic smartphone use on children's and adolescents' quality of life: A systematic review. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1417.
16. Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. - Long Eyelashes in a Case Series of 93 Children With Vernal Keratoconjunctivitis. *Pediatrics.* 2005;115(1):e86-e91.
17. Pucci N, Massai C, Bernardini R, et al. - Eyelash length in children with vernal keratoconjunctivitis: effect of treatment with cyclosporine eye drops. *Int J immunopathol pharmacol.* 2007;20(3):595-599.
18. Solomon A. - Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(5):489-494.
19. Vichyanond P, Pacharn P, Pleyer U, et al. - Vernal keratoconjunctivitis: A severe allergic eye disease with remodeling changes. *Pediatr Allergy and Immunol.* 2014;25(4):314-322.
20. Miraglia M, Giudice D, Ghiglioni DG, et al. - La cheratocongiuntivite primaverile oggi. *Riv Immunol Allergol pediatr.* 2021;1:13-28.
21. Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. - Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):569-575.
22. Kenny SE, Tye CB, Johnson DA, Kheirkhah A. - Giant papillary conjunctivitis: A review. *Ocul Surf.* 2020;18(3):396-402.
23. de Smedt S, Wildner G, Kestelyn P. - Vernal keratoconjunctivitis: An update. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(1):9-14.
24. Bleik JH, Tabbara KF - Topical Cyclosporine in Vernal Keratoconjunctivitis. *Ophthalmology.* 1991;98(11):1679-1684.
25. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. - Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(3):298-303.
26. Nebbioso M, Alisi L, Giovannetti F, et al. - Eye drop emulsion containing 0.1% cyclosporin (1 mg/mL) for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis: An evidence-based review and place in therapy. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1147-1155.
27. Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, et al. - Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(7):527-532.
28. Taddio A, Cimaz R, Caputo R, et al. - Childhood chronic anterior uveitis associated with vernal keratoconjunctivitis (VKC): Successful treatment with topical tacrolimus. Case series. *Pediatr Rheumatol.* 2011;9(1).
29. Zhao M, He F, Yang Y, et al. - Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Hosp Pharm.* Published online first: 3 November 2020.
30. Pucci N, Caputo R, di Grande L, et al. - Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis: A randomized, comparative, double-blind, crossover study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):256-261.
31. Müller GG, José NK, de Castro RS, et al. - Long-term use of topical tacrolimus ointment: A safe and effective option for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82(2):119-123.
32. Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. - Twelve-Month Results of Cyclosporine A Cationic Emulsion in a Randomized Study in Patients With Pediatric Vernal Keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 2020;212:116-126.
33. Occasi F, Duse M, Nebbioso M, et al. - Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: A case series. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(5):503-505.
34. Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT, et al. - Omalizumab Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):461-463.
35. Mozo Cuadrado M, Orive Bañuelos A, Etxebarria Ecenarro J - Kératoconjonctivite vernale (KCV) traitée avec succès par omalizumab. *J Fr Ophtalmol.* 2020;43(6):e193-e195.
36. Simpson R, Lee JK - Omalizumab as single-dose therapy for vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):119-120
37. Santamaria L, Sánchez J - [Long-term efficacy of omalizumab in patients with conventional treatment-resistant vernal keratoconjunctivitis]. *Rev alerg Mex.* 2018;65(2):192-196.
38. Callet M, Stolowy N, Zanin E, et al. - Intérêt de l'omalizumab dans le traitement de la kérato-conjonctivite vernale sévère. Quand une kérato-conjonctivite vernale résiste aux traitements classiques. *J Fr Ophtalmol.* 2018;41(10):e499-e500.
39. Kumar S - Vernal keratoconjunctivitis: A major review. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(2):133-147.



Il nichel nella salute della donna

Alvise Semicola,
Antonella Tammaro

Reparto di Dermatologia, Osp. Sant'Andrea,
Roma e Reparto di Allergologia,
Università Sapienza,
Roma

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 51-57

NICHEL NELL'AMBIENTE

Il nichel solfato è un oligoelemento ubiquitario, presente in abbondanza sulla superficie terrestre. Il nichel è presente nelle acque, nel terreno e negli organismi vegetali, per cui viene assunto in piccole quantità negli alimenti consumati dall'uomo. Dal momento che i tessuti vegetali ne contengono una quantità superiore rispetto a quelli animali, è corretto affermare che frutta e verdura costituiscano la principale fonte dietetica di nichel. L'acqua potabile può essere considerata un'altra fonte consistente di apporto di nichel dal momento che il metallo vi è presente in forma ionica prontamente assorbibile dal tubo digerente (1).

Il nichel è contenuto in diversi prodotti metallici di ampio utilizzo – basti pensare alle monete da uno e due euro – che costituiscono un'importante fonte di esposizione. D'altra parte, le normative introdotte dall'Unione Eu-

ropea impongono un limite per quanto riguarda la quantità di nichel che possa essere rilasciata dai prodotti utilizzati a stretto e prolungato contatto con la

superficie cutanea, quali i cosmetici, e con le zone perforate del corpo, quali orecchini e piercing. A tale proposito, non si deve dimenticare che l'oro bian-

RIASSUNTO

Parole chiave

- Nichel • Dieta • Microbiota intestinale • Sovrappeso
- Terapia iposensibilizzante orale • Patologia • Esposizione ambientale
- Dermatite allergica da contatto

L'allergia da contatto al nichel è una condizione frequente che assume particolare rilevanza per la salute della donna. L'esposizione ambientale al nichel è dovuta a prodotti metallici di comune utilizzo e alla dieta, che fornisce un apporto quotidiano di nichel di circa 300 microgrammi. La patologia da nichel si associa, nei soggetti sensibili, a dermatite allergica da contatto e a manifestazioni sistemiche che vanno sotto l'acronimo di systemic nickel allergy syndrome, in seguito all'assunzione di alimenti ricchi di nichel. Il microbiota intestinale può consumare il nichel proteggendo l'organismo da tossicità. Recenti studi hanno evidenziato l'associazione tra allergia al nichel e sovrappeso, specie nella donna in età perimenopausale. La dieta povera di nichel e la terapia iposensibilizzante orale al nichel sono soluzioni ai sintomi dell'allergia al nichel e possono favorire la perdita di peso nelle donne sensibilizzate in età perimenopausale e, potenzialmente, in età fertile affette da ovaio policistico.



co era tradizionalmente lavorato con una lega di nichel e rame che è stata sostituita dal legame con il palladio.

NICHEL NELLA DIETA

L'apporto quotidiano di nichel quantificato nella dieta è di circa 300 microgrammi (cioè 0,3 mg) al giorno. Tra gli alimenti di comune consumo, contenenti le maggiori quantità di questo metallo, vale la pena di citare le farine integrali, i fiocchi d'avena, la soia, le noci, il cacao e il cioccolato. La diversa dieta seguita da ciascun individuo determina un'ampia variabilità nell'ap-

porto soggettivo di nichel. A titolo illustrativo si calcola l'apporto quotidiano fornito da una dieta contenente cibi di diffuso consumo ricchi di nichel: a colazione una tazza di cereali (0,22 mg) e una banana (0,04 mg); a pranzo una pagnotta (0,01 mg) e un petto di pollo (0,01 mg) con fagiolini (0,03 mg); infine a cena una braciola (0,005 mg) con broccoli (0,02 mg), patate al forno (0,02 mg) e una manciata di noccioline (0,22 mg). Il soggetto del nostro esempio assume una quantità ingente di nichel, pari a quasi 0,6 mg che è addirittura il doppio della media stimata in precedenza.

La dieta si intende povera di nichel

quando l'apporto quotidiano è inferiore a 100 microgrammi. Una serie di alimenti diffusi nella nostra cucina presenta un ridotto contenuto di nichel: latte, uova, carni, pesce e farine raffinate. Si ricorda ancora una volta che una fonte importante del metallo è costituita dalle verdure, in particolare pomodoro, cavolfiore, carote, cipolle, spinaci e lattuga. I risultati di un recente studio spagnolo sconsigliano il consumo frequente di caramelle sulla base di un elevato contenuto di nichel e di altri metalli pesanti che, insieme all'alta concentrazione di zuccheri, contribuisce al rischio di obesità (2). Uno studio condotto in Turchia ha correlato il peso di un vasto campione di individui con il livello di nichel contenuto nell'acqua potabile (1).

È importante precisare che il nichel non è essenziale per il nostro organismo, dal momento che non è il coenzima di alcun nostro complesso enzimatico.

NICHEL NELLA PATOLOGIA

Il nichel è un famigerato allergene da contatto, in grado cioè di provocare una sensibilizzazione allergica tramite la cute. In Italia il 32,1% della popolazione è sensibile al nichel, con un rapporto di 3:1 tra i soggetti di sesso femminile e maschile.

Il contatto con il nichel si associa, nei soggetti sensibili, allo sviluppo di manifestazioni cutanee che vanno sotto il nome di dermatite allergica da contatto (Figura 1).

La diagnosi di dermatite allergica da

Figura 1

Dermatite allergica da contatto delle mani





Figura 2

Metodica di applicazione del patch test



contatto avviene in seguito all'identificazione dell'allergene responsabile tramite patch test. Tale metodica consiste nell'applicazione prolungata a contatto con la cute di appositi cerotti contenenti i campioni dei potenziali allergeni da contatto (Figura 2).

La serie di allergeni più usati in Italia è quella raccomandata dalle linee guida SIDAPA. Il patch test costituisce un modello sperimentale di reazione di ipersensibilità ritardata (del tipo IV secondo Gell e Coombs), che riproduce fedelmente quanto avviene in seguito all'esposizione ambientale al nichel e ad altri allergeni da contatto (Figura 3).

I soggetti sensibilizzati, in seguito al contatto con il nichel, possono sviluppare anche manifestazioni sistemiche che vanno sotto l'acronimo di SNAS (systemic nickel allergy syndrome). Si tratta di un vero e proprio quadro sindromico, nel quale gli elementi cutanei tipici della dermatite allergica da contatto si associano a sintomi costituzionali, come cefalea, prurito, astenia, e a sintomi gastroenterici, come gonfiore, alvo alterno, epigastralgie, nausea e meteorismo. Questa condizione gastroenterica si associa a una dimostrata infiammazione intestinale, per cui possiamo immaginare che a livello mucoso avvengano alterazioni

analoghe a quelle che si osservano nella dermatite. Si ritiene sia suggestivo il termine di "mucosite da contatto". Bisogna, in questi casi, appurare se ci sia una condizione di sovrappeso (3).

NICHEL NEL SOVRAPPESO

Recenti studi hanno evidenziato una possibile associazione tra allergia al nichel e sovrappeso, specie nella donna in età perimenopausale. Definiamo sovrappeso un soggetto con indice di massa corporea (BMI) elevato maggiore di 26. In particolare, uno studio condotto nel 2015 da Lusi et al. ha misurato una prevalenza del 59,7% (valore quasi doppio rispetto a quello rilevato nella popolazione generale) di allergia al nichel diagnosticata mediante patch test nelle donne sovrappeso. A tali pazienti, in accordo con le linee guida per il trattamento dell'allergia al nichel, è stata prescritta una dieta normocalorica, bilanciata e formulata per fornire un ridotto contenuto di nichel (80-100 microgrammi al giorno). Dopo tre mesi di dieta è stata osservata una riduzione del BMI e della circonferenza vita, che è stata mantenuta a sei mesi di osservazione (4).

Quale relazione intercorre tra l'allergia al nichel, il sovrappeso e l'età perimenopausale? Secondo la concezione più recente, l'obesità e il sovrappeso rientrano in uno stato infiammatorio cronico, che si caratterizza per l'espressione di alcune citochine infiammatorie, tra cui IL-17. In questo contesto il nichel esercita un effetto sullo stato



di salute rivestendo tre ruoli principali. Il primo riguarda la funzione immunologica del nichel che, nelle pazienti allergiche, stimola i linfociti T specifici per il nichel a produrre IL-17. Tale effetto si somma quello indotto dal deficit di estrogeni caratteristico della menopausa, che pure si associa ad aumento di IL-17. Si può ipotizzare che, mentre una donna giovane allergica al nichel è soggetta allo sviluppo di dermatite da contatto e alle alterazioni gastroenteriche, una donna in menopausa, in cui il deficit ormonale predispone a uno stato infiammatorio, è esposta ad aumento di peso e ad alterazioni dismetaboliche (4).

Il secondo ruolo riguarda il possibile effetto microbiologico del nichel, che si ritiene possa influenzare la flora batterica intestinale. È noto che i microbi intestinali coprono un ruolo determinante nell'obesità. È stato scoperto, inoltre, che certi ceppi batterici, come ad esempio *Helicobacter pylori*, dipendono dal nichel per la crescita. L'apporto di nichel, pertanto, non essendo utilizzato dal nostro organismo, potrebbe essere necessario alla proliferazione di ceppi batterici nichel-specifici, il cui ruolo effettivo è tuttora oggetto di studio (5).

Infine, il terzo ruolo biochimico del nichel è stato oggetto di studi presges-

si, che hanno dimostrato sperimentalmente alterazioni del metabolismo (iperinsulinismo, glicogenolisi e iperglicemia) in seguito all'esposizione ad alte concentrazioni di nichel (6).

A questo proposito, la presenza del nichel è stata indagata nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). PCOS è condizione comune tra le donne in età riproduttiva e si caratterizza, oltre che per l'eccesso di androgeni, per una infiammazione cronica di basso grado e per l'associazione con disturbi metabolici. Si ipotizza che, nelle donne affette da PCOS, il nichel possa contribuire ai meccanismi dell'infiammazione e allo squilibrio metabolico (7).

Il nichel pertanto si qualifica come perturbatore endocrino in grado anche di dis-regolare il metabolismo energetico e l'omeostasi del glucosio. La European Food Safety Authority ha di recente emesso un'allerta riguardo i possibili effetti deleteri del nichel assunto con l'alimentazione, che suscitano preoccupazione soprattutto nei paesi in cui l'apporto dietetico di nichel è alto.

NICHEL NEL MICROBIOTA INTESTINALE

Il microbiota è la popolazione di microrganismi che colonizza l'organismo umano nella sua interezza e si compone di oltre mille miliardi di microrganismi commensali appartenenti a circa 1000 specie. Tale complessità non può essere studiata con le tradizionali metodiche della microbiologia. Con la messa a

Figura 3

**Letture del patch test
che evidenzia positività per Nichel**





punto di tecnologie di sequenziamento del DNA ad alto flusso si è resa possibile l'identificazione della composizione del microbiota e delle sue funzioni tramite l'analisi genetica del microbioma, il suo patrimonio genetico.

La scoperta del ruolo del microbiota ha il potenziale di rivoluzionare l'approccio clinico alle patologie immunitarie di diversi distretti corporei, tra cui la cute.

In particolare, il microbiota associato a due organi, l'intestino e la cute, è stato oggetto di recenti studi per provarne la relazione con patologie allergiche e immuno-infiammatorie. Si tratta infatti di due organi-barriera, che costituiscono l'interfaccia con il mondo esterno e sono, pertanto, fondamentali per l'immunotolleranza. Il microbiota intestinale è composto da batteri, appartenenti per lo più ai generi Bacteroides e Firmicutes, ed è in grado di produrre metaboliti utili all'uomo (con l'effetto di favorire la digestione e fornire vitamine essenziali) insieme a composti potenzialmente dannosi alla salute. Il ruolo fondamentale del microbiota intestinale è legato alla regolazione dell'immunità dell'organismo ospite. Una composizione sana del microbiota ha una funzione protettiva, in quanto promuove un microambiente ostile alla proliferazione di specie patogene. Al contrario, la disbiosi (la condizione di alterata composizione del microbiota con ridotta diversità di microrganismi) si associa alla patologia e in particolare allo sviluppo di problematiche allergiche e infiammatorie (5).

Si ritiene pertanto che i fattori batterici



Figura 4

Schema posologico della terapia iposensibilizzante orale per Nichel

TIO NICHEL

Trattamento
Iposensibilizzante
Orale

Dosaggio crescente	LUNEDÌ	MERCOLEDÌ	VERNERDÌ
1° settimana Cps da 0,1 ng			
2° settimana Cps da 0,1 ng			
3° settimana Cps da 1 ng			
4° settimana Cps da 1 ng			
5° settimana Cps da 10 ng			
6° settimana Cps da 10 ng			
7° settimana Cps da 100 ng			
8° settimana Cps da 100 ng			
9° settimana Cps da 500 ng			
10° settimana Cps da 500 ng			
Dosaggio costante	Una o due capsule da 500 ng 2-3 volte per 12 mesi o più		

Tratta da Lofarma S.p.A., Milano, Italia



e i metaboliti del microbiota siano in grado di interagire con i componenti della dieta e di regolare l'attivazione del sistema immunitario.

Alcune popolazioni batteriche forniscono metaboliti derivati dalla dieta che esercitano il loro effetto benefico sulla differenziazione, sulla proliferazione, sulla migrazione e sulle funzioni effettrici del sistema immunitario.

Recenti studi hanno associato alle allergie alimentari certi ceppi batterici intestinali: un aumento di Bacteroidales a discapito di Clostridiales è stato osservato in soggetti con allergie alimentari. Inoltre, soggetti sensibilizzati agli allergeni alimentari hanno presentato nell'infanzia un rapporto elevato tra Enterobacteriaceae e Bacteroidaceae. Infine, lo stesso aumento di Enterobacteriaceae è stato correlato in modelli sperimentali allo sviluppo di obesità, suggerendo un legame tra le allergie alimentari e il sovrappeso.

Batteri quali *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium bifidum* e *Bifidobacterium longus* sono in grado di consumare il nichel e di proteggere l'organismo dal potenziale tossico di questo metallo. Una minima dose giornaliera di nichel nella dieta compresa tra 5 e 50 microgrammi fornisce la quantità utile per il metabolismo di queste specie batteriche (8).

Batteri tolleranti al nichel sono stati individuati nei pazienti allergici al nichel e si ipotizza che il microbiota intestinale possa selezionare popolazioni batteriche resistenti alle alte concentrazioni di nichel solfato che si registrano nei pazienti allergici. Resta da chiarire se

queste specie tolleranti al nichel esercitano un ruolo protettivo nei confronti della tossicità da metallo o se invece siano alla base della rottura dell'immunotolleranza che determina l'allergia. È nota l'esistenza di diverse specie batteriche tolleranti ai metalli pesanti e in grado di crescere senza ossigeno il cui rapporto con il nostro organismo dovrà essere chiarito da studi futuri.

Nei soggetti non sensibili al nichel la tolleranza immune è mantenuta da linfociti T con funzione regolatoria (Treg) che sono in grado di inibire le funzioni effettrici di linfociti T specifici per il nichel. Nei soggetti allergici al nichel è stata dimostrata una capacità ridotta o addirittura assente di modulare la risposta immunitaria al nichel. L'attivazione in contrasto dei linfociti T è alla base della risposta infiammatoria nei siti di contatto con il nichel, sia a livello cutaneo che intestinale (9).

È possibile pensare di ripristinare, nei pazienti allergici al nichel, l'immunotolleranza e ricondurre le risposte infiammatorie ad un equilibrio omeostatico?

LA TERAPIA IPOSENSIBILIZZANTE AL NICHEL

L'induzione della tolleranza al nichel tramite esposizione orale è stata teorizzata grazie a studi su modelli animali, nei quali si è osservato che la tolleranza orale è persistente, dipendente dalla dose di nichel e avviene tramite linfociti T con funzioni regolatorie. Già nel 1991, uno studio emblematico ha

confrontato contatti orali "tollerogeni" (in cui il nichel è rilasciato nella cavità orale, come avviene per gli apparecchi ortodontici) e contatti sensibilizzanti attraverso la pelle (come nel caso di piercing e orecchini). Solo i secondi si associano allo sviluppo di ipersensibilità da contatto nei confronti del nichel. Invece i pazienti esposti al nichel per via orale, che avevano portato l'apparecchio in giovane età, erano protetti dallo sviluppo di allergia al nichel.

Queste evidenze sperimentali hanno giustificato strategie terapeutiche di somministrazione orale di allergeni per l'induzione dell'immunotolleranza sistemica.

La presentazione di piccole dosi di nichel assorbite per via sistemica è in grado di ripristinare l'immunotolleranza tramite la stimolazione di IL-10, una citochina fondamentale per lo spegnimento della risposta immunitaria. IL-10 può essere considerata, pertanto, la molecola della tolleranza in quanto la sua espressione è necessaria per generare i linfociti T regolatori di cui si è discusso in precedenza (10).

La terapia iposensibilizzante orale (TIO) per il nichel è la strategia immunoterapica per le pazienti affette da SNAS (11). Il protocollo prevede la somministrazione di capsule secondo un dosaggio crescente da 0.3 a 3000 nanogrammi a settimana per le prime sei settimane di trattamento, durante le quali viene raccomandata una dieta priva di nichel. In seguito, viene mantenuto un dosaggio settimanale di 1500 nanogrammi per 36 mesi (Figura 4).

I risultati di uno studio sperimentale



del 2010 dimostrano che la maggior parte dei pazienti che segue tale protocollo non solo migliora i sintomi cutanei e sistemici ma anche recupera la tolleranza verso i cibi ricchi di nichel (10). In particolare, le donne in età perimenopausale registrano di frequente un calo di peso durante la terapia con TIO nichel (4).

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

L'allergia da contatto al nichel è una condizione frequente che talvolta si accompagna a sintomi sistemici e cu-

tanei in seguito all'assunzione di alimenti ricchi di nichel. In questi casi, la dieta povera di nichel ha un effetto benefico. L'induzione di tolleranza al nichel tramite somministrazione di piccole quantità (dell'ordine dei nanogrammi) per via orale è una strategia già teorizzata negli anni '80 e '90 e tornata di grande attualità alla luce del suo legame con la salute della donna. Si ritiene che nelle donne in età perimenopausale allergia al nichel, sovrappeso e riduzione degli estrogeni siano strettamente interconnessi tramite una condizione sistemica di infiammazione cronica. Alla luce di questo legame, la

riduzione dell'apporto alimentare di nichel potrebbe indurre un calo di peso in tali pazienti. Qualora questa ipotesi trovasse conferma tramite studi clinici sistematici, si potrebbe raccomandare l'introduzione nella pratica clinica di patch test nelle pazienti sovrappeso e con sindrome metabolica. Infine la terapia iposensibilizzante orale al nichel si propone come soluzione efficace per i sintomi conseguenti all'allergia al nichel e promette anche di favorire la perdita di peso nelle donne sensibilizzate in età perimenopausale e, potenzialmente, in età fertile affette da ovaio policistico.



Bibliografia

1. Cetin I, Nalbantcilar MT, Tosun K, Nazik A. (2016) How Trace Element Levels of Public Drinking Water Affect Body Composition in Turkey. *Biol Trace Elem Res.* Feb;175(2):263-270.
2. Marin-Martinez R, Barber X, Cabrera-Vique C, et al. (2016) Aluminium, nickel, cadmium and lead in candy products and assessment of daily intake by children in Spain. *Food Addit Contam Part B Surveill.* 9(1):66-71.
3. Cavani A. (2005) Breaking tolerance to nickel. *Toxicology.* Apr 15;209(2):119-21.
4. Lusi EA, Di Ciommo VM, Patrissi T, Guarascio P (2015) High Prevalence of Nickel Allergy in an Overweight Female Population: A Pilot Observational Analysis. *PLoS ONE* 10(3): e0123265.
5. Hirata S, Kunisawa J (2017) Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases. *Allergy International.* 66,523-528.
6. Watanabe M, Masieri S, Costantini D, et al. (2018) Overweight and obese patients with nickel allergy have a worse metabolic profile compared to weight matched non-allergic individuals. *PLoS One.* Aug 28;13(8):e0202683.
7. Spritzer PM, Lecke SB, Fabris VC, et al. (2017) Blood Trace Element Concentrations in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* Feb;175(2):254-262.
8. Lusi EA, Patrissi T, Guarascio P. (2017) Nickel-resistant bacteria isolated in human microbiome. *New Microbes New Infect.* Jun 8;19:67-70.
9. Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, et al. (2003) Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol.* Dec 1;171(11):5760-8.
10. Minelli M, Schiavino D, Musca F, et al. (2010) Oral hyposensitization to nickel induces clinical improvement and a decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* Jan-Mar;23(1):193-201.
11. Di Gioacchino M, Ricciardi L, De Pittà O, et al. (2014) Nickel oral hyposensitization in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Ann Med.* Feb;46(1):31-37.



Allergia al latte vaccino: caratteristiche chimico-immunologiche dei principali allergeni e potenziali alternative

Patrizia Restani

Dipartimento
di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 58-65

INTRODUZIONE

L'allergia al latte vaccino è una reazione avversa mediata da meccanismi immunologici; ne esistono di diverse forme: la più frequente e più temuta, ovvero quella che insorge dopo un breve lasso di tempo dal consumo dell'alimento, è mediata da anticorpi di classe IgE. Laddove l'allergia non sia mediata da IgE, possono essere coinvolte altre classi di immunoglobuline, immunocomplessi e/o reazioni cellulo-mediate.

I sintomi possono variare da lievi a gravi e interessare molti organi/sistemi quali la cute, il tratto gastrointestinale, le vie respiratorie e il sistema cardio-vascolare. L'evento clinico più temuto è l'anafilassi, una reazione sistemica acuta, potenzialmente fatale. In alcuni casi, le manifestazioni cliniche appaiono dopo un periodo relativamente lungo e in questo caso l'identificazione dell'alimento scatenante può risultare più complessa.

Nella forma più frequente di allergia al

latte, quella di tipo 1 (immediata), le IgE circolanti riconoscendo specifiche porzioni di proteine definite epitopi, determinano la liberazione di mediatori responsabili degli eventi clinici. Gli epitopi possono essere conformazionali o lineari; un epitopo è definito lineare se le IgE legano una serie di amminoacidi adiacenti nella sequenza amminoacidica (struttura primaria), mentre un epitopo

conformazionale è costituito da un sito di legame che si presenta solo quando la proteina è ripiegata nella sua specifica struttura secondaria o terziaria, ovvero tridimensionale.

La differenza tra questi due tipi di epitopi si riflette nella loro stabilità; infatti, presentano diverso comportamento quando sottoposti a valori di pH estremi (come nel caso dello stomaco), a proteo-

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Allergia al latte vaccino • Caseine • Sieroproteine • Cross-reattività
- Trattamenti tecnologici • Alternative dietetiche

Questo articolo presenta alcuni dati sulle caratteristiche chimiche delle proteine del latte, descrive il loro ruolo nell'allergia alimentare e nella cross-reattività tra lattici di diverse specie di mammiferi. Si approfondirà inoltre quanto noto sulla correlazione tra l'omologia di sequenza o la modifica della struttura proteica e la capacità di indurre eventi clinici. Infine, verranno descritte alcune possibili alternative dietetiche che risultino adeguate all'alimentazione dei soggetti allergici, tenendo conto che la casistica indica una maggiore frequenza della patologia in età pediatrica.



lisi (ad opera degli enzimi gastrointestinali) o a trattamenti tecnologici (tra cui i trattamenti termici). Gli epitopi lineari mantengono la loro capacità legante l'anticorpo anche dopo esposizione alle condizioni fortemente acide nello stomaco o a trattamenti termici/tecnologici. Nel caso invece della proteolisi, l'impossibilità di formare il complesso antigene-anticorpo dipenderà dalla scissione della specifica sequenza amminoacidica coinvolta nel legame (epitopo lineare).

Nel caso degli epitopi conformazionali, la perdita di reattività avviene non appena la proteina subisce modifiche alla sua struttura tridimensionale, fatto che si verifica sia a livello dello stomaco per effetto del basso pH, sia a seguito di trattamenti tecnologici, quali la comune cottura casalinga.

Le proteine del latte contengono principalmente epitopi lineari, quindi mantengono la loro capacità di legare le IgE anche dopo perdita della conformazione spaziale dovuta ai trattamenti di pastorizzazione o sterilizzazione a cui sono sottoposti i prodotti presenti sul mercato (latte pastorizzato, latte microfiltrato, latte UHT, latte in polvere, ecc.).

GLI ALLERGENI DEL LATTE: LORO CLASSIFICAZIONE E RUOLO NELLA PATOLOGIA ALLERGICA

Il latte vaccino contiene circa 3.0-3.5 g di proteine per 100 g di prodotto e comprende più di 20 proteine diverse, ognuna delle quali potrebbe in linea di principio provocare una reazione allergica nei soggetti sensibilizzati. In realtà,



Tabella 1

Proteine del latte, loro classificazione e ruolo nella patologia allergica

Proteina	Concentrazione (g/L)	Percentuale relativa	Presenza nella lista ufficiale degli allergeni*
Proteina totale	36	100	
<i>Caseine</i>	29.5	80	Bos d 8
alfa s ₁ -caseina	12-15	36	Bos d 9
alfa s ₂ -caseina	3-4	10	Bos d 10
beta-caseina	9-11	34	Bos d 11
kappa-caseina	3.5	13	Bos d 12
gamma-caseine	1.2	7	-
<i>Sieroproteine</i>	6.3	20	
alfa-lattalbumina	1-1.5	22	Bos d 4
beta-lattoglobulina	3-4	50	Bos d 5
Immunoglobuline	0.6-1.0	15	Bos d 7
Albumina del siero	0.1-0.4	5	Bos d 6
Lattoferrina	0.09	2	-

*Allergen Nomenclature – WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee (<http://www.allergen.org>)

alcune proteine del latte sono considerate allergeni maggiori (interessano più del 50% dei soggetti), altre minori, mentre altre componenti vengono raramente (o mai) descritte come responsabili di reazioni cliniche.

Le proteine del latte si dividono in due frazioni: caseine e sieroproteine; ogni frazione contiene 5 componenti principali (1,2).

Le caseine e le sieroproteine costituiscono l'80 e il 20%, rispettivamente, delle proteine totali del latte. Le caseine comprendono alfas1, alfas2, beta, kappa e gamma caseine; sono organizzate in strutture complesse definite micelle caseiniche. Le gamma caseine sono frammenti della beta caseina; poco abbondanti nel latte, si formano grazie ai processi proteolitici che avvengono durante la stagionatura

di alcuni formaggi (ad esempio i formaggi tipo grana). Le sieroproteine sono la porzione proteica che rimane solubile nel "siero" dopo la formazione della cagliata, che rappresenta uno dei primi passaggi della produzione di molti formaggi. Le sieroproteine comprendono:

- la alfa-lattalbumina e la beta lattoglobulina, sintetizzate a livello della ghiandola mammaria;
- la sieralbumina e le immunoglobuline di origine plasmatica;
- altre proteine minori, quali la lattoferrina e il lisozima.

Poiché la beta-lattoglobulina non è presente nel latte umano, si riteneva in passato che questa proteina fosse il più importante allergene del latte vaccino, ma è ormai ben noto che anche le altre



proteine possono indurre manifestazioni cliniche gravi.

La Tabella 1 elenca le principali proteine del latte, indicando parallelamente la loro inclusione nella lista ufficiale degli allergeni (3).

L'inclusione nella lista degli allergeni prevede l'identificazione di un codice internazionale contenente una sequenza di: tre lettere, uno spazio, una lettera, uno spazio e un numero di uno o più cifre (Aaa a 1). Le prime tre lettere corrispondono alle prime tre lettere del genere vegetale o animale, seguite dalla prima lettera della specie; quindi, nel caso del latte vaccino la specie è *Bos domesticus* (oggi più correttamente *Bos taurus*) da cui il codice Bos d seguito da un numero che indica l'ordine temporale di identificazione dell'allergene.

In base a questa regola, si può osservare che tutte le caseine hanno un codice (Tabella 1). Fanno eccezione le gamma

caseine; anche tutte le sieroproteine presentano un codice internazionale ad eccezione della lattoferrina.

REATTIVITÀ CROCIATA TRA PROTEINE DEL LATTE DI DIVERSE SPECIE ANIMALI

Si deve purtroppo segnalare che l'informazione del consumatore sulle patologie legate all'alimentazione venga gestita in parte dal web da cui nascono numerose problematiche: prima fra tutte la confusione tra allergia alle proteine del latte e l'intolleranza al lattosio. Inoltre, si assiste spesso a messaggi scorretti da parte di fonti alternative a quelle ufficiali che sostengono la tolleranza di latti di altra specie animale senza portare a supporto dati clinici validi (caso tipico avvenuto in passato con il latte di capra). La "tossicità" o la tolleranza dei latti di altre specie mammifere nei soggetti allergici al latte

vaccino va necessariamente valutata caso per caso senza generalizzare vista l'estrema complessità del problema e il noto fenomeno di cross-reattività.

La cross-reattività (o reazione crociata) si verifica quando gli anticorpi prodotti verso uno specifico allergene riconoscono e determinano risposte immunitarie verso proteine analoghe di altre specie animali o vegetali. Si può manifestare anche tra allergeni significativamente diversi e ne è un esempio la cross-reattività osservata tra allergeni alimentari assunti per via orale e gli allergeni a cui si è esposti per inalazione (pollini) o per contatto cutaneo (latice).

La reazione crociata si verifica quando due proteine mostrano forti analogie nella loro sequenza amminoacidica (almeno quella contenente il sito di legame o epitopo lineare) o quando gli amminoacidi esposti in due proteine ripiegate nella loro conformazione tridimensionale (epitopo conformazionale) si equivalgono ai fini del legame antigene-anticorpo. In generale, la cross-reattività tra le proteine dei mammiferi riflette le similitudini filogenetiche tra le specie animali.

L'omologia di sequenza tra le proteine del latte di diverse specie mammifere è riportata in Tabella 2.

La maggiore omologia si osserva tra le proteine del latte bovino e quelle di bufala, capra e pecora (tutti della Famiglia dei Bovidae), mentre è minore l'analogia sequenziale con il latte di scrofa (Suidae), cavalla e asina (Equidae), dromedario (Camelidae) e donna (Hominidae). Sebbene l'omologia di sequenza impatti soprattutto sugli epitopi lineari, è comunque prevedibile che sequenze am-

Figura 1

Separazione elettroforetica delle proteine del latte di diverse specie animali





minoacidiche simili tendano a disporsi tridimensionalmente in modo analogo, rendendo simili anche gli epitopi di tipo conformazionale. Interessante dal punto di vista allergologico, è l'assenza di beta-lattoglobulina nei latti di donna e di cammelli (tra quelli più studiati il latte di cammello e dromedario) (4).

Per evidenziare quanto detto in precedenza sulla cross-reattività, la Figura 1 illustra la separazione elettroforetica in gel di acrilamide delle proteine del latte di diverse specie animali.

Possiamo osservare che:

1. come atteso, il latte di donna si discosta significativamente da tutti gli altri;
2. il profilo proteico mostra similitudini o diversità in stretta correlazione alla vicinanza filogenetica delle specie: i traccati dei latti di vacca, bufala, capra e pecora si assomigliano molto (famiglia dei Bovidae), mentre diversi risultano il latte di cavalla e asina (Equidae) sia per il numero di bande, sia per la loro distribuzione;
3. è chiaramente visibile l'assenza della beta-lattoglobulina nel latte di donna e cammella.

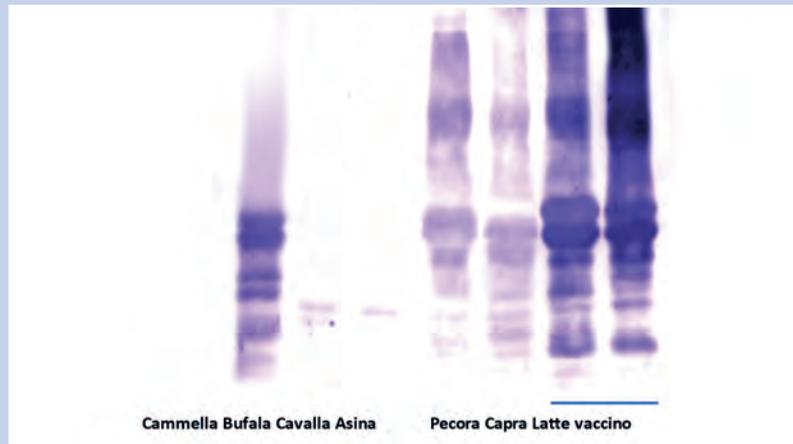
Per dimostrare la cross-reattività tra latti di specie diversa, viene riportato un immunoblotting ottenuto dall'incubazione del siero di un soggetto allergico al latte vaccino (Figura 2).

Per ottenere questo risultato, le proteine separate nel gel elettroforetico (Figura 1) vengono trasferite su una membrana che viene quindi incubata con il siero del soggetto allergico al latte vaccino. Mediante opportuni procedimenti sperimentali è possibile evidenziare, come bande colorate, la formazione dei complessi antigene-anticorpo. Nella Figura



Figura 2

Immunoblotting ottenuto per incubazione delle proteine del latte di diverse specie con il siero di un soggetto altamente allergico al latte vaccino



2, si può osservare che il soggetto molto reattivo nei confronti del latte vaccino presenta IgE circolanti in grado di riconoscere anche le proteine del latte di bufala, capra e pecora, mentre non mostra reazione significativa nei confronti delle proteine del latte di asina, cavalla e cammella. Questo quadro di cross-reattività è molto frequente e segue in modo fedele la similitudine filogenetica delle specie animali considerate, confermando quanto detto in precedenza, ovvero che le IgE circolanti non sempre sono in grado di discriminare proteine di specie animali molto vicine.

A conferma del fenomeno di "pura cross-reattività", va segnalato che il bambino di cui è stato usato il siero nell'immunoblotting, a seguito di un evento anafilattico nei confronti del latte vaccino, non ha più consumato latte o derivati di

alcuna specie mammifera. Ne deriva che gli unici anticorpi circolanti sono quelli prodotti verso la specie bovina. Dal punto di vista clinico, queste osservazioni ci riportano al fatto che l'introduzione del latte di un'altra specie animale in soggetti allergici al latte vaccino deve essere effettuata sempre con cautela perché mai priva di rischi. Va detto che, anche se poco frequenti, esistono casi di soggetti monosensibilizzati (reagiscono a una sola specie) e in proposito sono stati pubblicati alcuni lavori che dimostrano come soggetti con severa allergia al latte di capra/pecora siano tolleranti al latte vaccino (5-7).

Quanto detto finora può essere confermato da lavori che descrivono casi clinici; l'alternativa al latte vaccino più frequentemente suggerita in passato è il latte di capra, ma ben pochi articoli scientifici



hanno riferito evidenze della sua tolleranza. Uno studio clinico effettuato negli anni '90 del secolo scorso a Creteil (Francia) ha riportato che 51 bambini su 55 con allergia al latte vaccino tolleravano il latte di capra per periodi che compresi tra 8 giorni e 1 anno (8), ma molte più testimonianze (9) indicano che i soggetti allergici al latte vaccino non tollerano il latte di capra e di pecora, se non in piccole percentuali.

I lattini di cavalla e di asina presentano un maggior grado di tollerabilità e potrebbero quindi essere un'alternativa al latte vaccino (10,11); al momento però questa alternativa è ammessa solo per l'alimentazione di bambini oltre i 12 mesi (non sono consentite al momento formule per lattanti a base di latte diverso da quello vaccino e caprino). Il latte di cammella potrebbe essere un'altra interessante alternativa al latte vaccino grazie alla bassa omologia di sequenza e all'assenza di beta-lattoglobulina, ma vanno ancora superati i problemi relativi alla disponibilità nel nostro paese e alla qualità igienica.

MODIFICHE STRUTTURALI, TRATTAMENTI TECNOLOGICI E ALLERGENICITÀ ALLE PROTEINE DEL VACCINO

Modifiche strutturali, trattamenti tecnologici e allergenicità alle proteine del latte vaccino.

L'industria dietetica ha proposto diversi approcci tecnologici nel tentativo di formulare alternative dietetiche per i bambini che non possono essere allattati al seno e hanno sviluppato un'allergia al latte vaccino. I prodotti per l'allattamen-

to sono quelli che hanno ricevuto maggiore attenzione dal momento che il latte è fondamentale nel periodo neonatale e che l'allergia al latte tende a risolversi con la crescita (12,13).

I processi industriali comunemente impiegati sono il trattamento termico e l'idrolisi enzimatica, ma nuove tecnologie sono state sperimentate e combinate tra loro nel tentativo di rendere sempre più sicuri i prodotti per i neonati allergici. I processi tecnologici devono agire a livello molecolare in modo da ridurre la capacità di legame delle proteine allergeniche con i relativi anticorpi (14).

Trattamenti termici

La riduzione della potenziale allergenicità da parte dei trattamenti termici dipende molto dall'effetto ottenuto sugli epitopi. Come detto in precedenza, gli epitopi conformazionali perdono comunemente la capacità di legame con la modifica della struttura tridimensionale; questo accade per esempio con molti allergeni vegetali (15).

Nel caso delle proteine del latte, il trattamento termico non è efficace nel ridurre l'immunoreattività: le caseine sono termostabili, la beta-lattoglobulina è parzialmente denaturata e solo alcune sieroproteine sono quasi completamente inattivate dal calore (sieroalbumina) (1). È pertanto da escludere, se non dopo comprovata somministrazione orale in ambiente clinico, la tolleranza del latte dopo trattamento termico da parte dei soggetti allergici. Esistono però ormai numerose evidenze che il latte possa essere tollerato quando sia presente come ingrediente nei prodotti da forno (biscot-

ti, muffin, torte, ecc.) (16,17). La tolleranza, attribuita spesso all'applicazione di elevate temperature, deve piuttosto essere associata alle importanti modifiche chimiche che avvengono in alimenti contenenti più ingredienti. È noto, infatti, che durante il riscaldamento possano formarsi legami stabili tra diverse molecole, con conseguente modifica delle proprietà chimiche e biologiche. Particolarmente studiati sono i prodotti di Amadori/Maillard, che si formano per reazione tra proteine e zuccheri riducenti. Non stupisce quindi che alimenti complessi trattati termicamente possano risultare più tollerabili grazie al mascheramento dei siti attivi di legame sugli allergeni.

Idrolisi

La riduzione dell'allergenicità a seguito di idrolisi (proteolisi) si basa sul fatto che questo trattamento può intervenire (almeno teoricamente) sia sugli epitopi conformazionali sia su quelli lineari. Il raggiungimento dell'obiettivo dipende però molto dalla strategia usata, ovvero dagli enzimi impiegati che possono essere più o meno efficaci nella scissione dei siti di legame con gli anticorpi. Il trattamento deve essere studiato nei dettagli e le combinazioni del tipo di enzima, temperatura e tempi di idrolisi vanno costantemente monitorate.

Le proteine del latte, sottoposte a trattamento enzimatico, risultano molto più tollerate ed è proprio su questo principio che sono state ideate le formule a base di idrolizzati (o idrolisati), oggi tra le più utilizzate in questo contesto clinico. Le caseine, molto stabili al trattamento termico, risultano facilmente aggredibili



Tabella 2

Proteine del latte, loro classificazione e ruolo nella patologia allergica

Proteina	Vacca	Capra	Pecora	Bufala	Scrofa	Cavalla	Asina	Dromedario	Donna
a-lattalbumina	100	95.1	97.2	99.3	74.6	72.4	71.5	69.7	73.9
b-lattoglobulina	100	94.4	93.9	96.7	63.9	59.4	56.9	assente	assente
sieroalbumina	100	-	92.4	-	79.9	74.5	74.1	-	76.6
a _{s1} caseina	100	87.9	88.3	-	47.2	-	-	42.9	32.4
a _{s2} caseina	100	88.3	89.2	-	62.8	-	-	58.3	-
b-caseina	100	91.1	92.0	97.8	67.0	60.5	-	69.2	56.5
k-caseina	100	84.9	84.9	92.6	54.3	57.4	-	58.4	53.2
Ordine	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Artiodactyla	Perissodactyla	Perissodactyla	Artiodactyla	Primates
Famiglia	Bovidae	Bovidae	Bovidae	Bovidae	Suidae	Equidae	Equidae	Camelidae	Hominidae
Genere	Bos	Capra	Ovis	Bubalus	Sus	Equus	Equus	Camelus	Homo
Specie	B. taurus (B. domesticus)	C. hircus	O. aries	B. bubalis	S. scrofa	E. caballus	E. asinus	C. dromedarius	H. sapiens

- non presente in Swiss-Prot DataBank ^ la percentuale si riferisce al latte vaccino

Modificata da (4)

dall'attacco proteolitico, permettendo una importante riduzione del loro potenziale antigenico.

Esistono due tipologie di formule idrolizzate che sono definite parzialmente e fortemente idrolizzate, in relazione al peso molecolare dei peptidi presenti. Solo le formule fortemente idrolizzate sono tollerate dalla maggioranza dei soggetti allergici (per definizione devono esserlo per il 90%) (18) e questo è dovuto alla dimensione dei peptidi che non sono più in grado di scatenare la reazione clinica. La sintomatologia allergica presente nella piccola percentuale di intolleranti ai prodotti fortemente idrolizzati è as-

sociata per lo più alle tracce di proteine integre che ancora possono persistere nel prodotto finito (19). Per questo motivo, al trattamento enzimatico vengono oggi associate altre tecnologie, quali la microfiltrazione e le alte pressioni, per ottimizzare l'eliminazione delle molecole a maggior peso molecolare.

Sono stati effettuati studi anche sull'idrolisi ottenuta per fermentazione con specifici ceppi batterici; tra questi, i migliori risultati si sono ottenuti con 1) *Lactobacillus delbrueckii* *Bulgaricus* (presente anche nei comuni yoghurt) sulla beta-lattoglobulina e 2) *Lactobacillus fermentum* IFO3956 e *Lactobacillus* *heveticus*

A75 sulle caseine (20,21).

Nonostante i risultati incoraggianti, non sono ancora stati commercializzati prodotti specifici per allergici basati sulla fermentazione batterica.

Uno dei maggiori limiti all'applicazione dell'idrolisi delle proteine ai prodotti alimentari di maggior consumo (che potrebbe favorire anche gli allergici al latte in età adulta) dipende dal fatto che la perdita di antigenicità spesso si accompagna a ridotte proprietà tecnologiche. In altre parole, biscotti ottenuti con un latte idrolizzato non avrebbero la stessa consistenza, friabilità o sapore dei corrispondenti prodotti commerciali.



Per chiarire ulteriormente questo concetto possiamo riferirci ai prodotti destinati agli intolleranti al lattosio per i quali si utilizza un latte in cui lo zucchero lattosio viene scisso ad opera della beta-galattosidasi. Da questo latte si possono ottenere derivati (yoghurt, formaggi, ecc) di buona qualità; in particolare: 1) negli yoghurt l'idrolisi del lattosio avviene già per azione dei batteri lattici presenti e contribuisce alle note caratteristiche acidule del prodotto finito, 2) nel formaggio spesso il lattosio viene allontanato nelle prime fasi della produzione come nel caso dei formaggi di tipo grana e comunque anche se rimane presente non interviene significativamente nelle caratteristiche finali del prodotto (ad es. le mozzarelle). Ne consegue che il consumatore intollerante acquista e consuma senza problemi derivati di un latte che ha subito idrolisi del lattosio.

Nel caso invece dell'idrolisi delle proteine, processo indispensabile al fine di rendere il prodotto tollerabile agli allergici, si incontrano ostacoli notevoli; infatti, la presenza di peptidi molto piccoli (come negli idrolizzati spinti per neonati) comporta la perdita delle caratteristiche proprie dei prodotti finiti (soprattutto i formaggi freschi) a cui si somma un'accentuazione del sapore amaro. Va detto comunque che i formaggi a lunga stagionatura (formaggi tipo grana) possono essere tollerati come tali da una percentuale significativa di soggetti allergici (22). Questo va associato al processo di proteolisi tipico di questi formaggi che dopo la lunga stagionatura (anche anni) può modulare notevolmente l'immunoreattività.

Alte pressioni

L'applicazione delle alte pressioni è un approccio relativamente recente che si basa sul fatto che le proteine sottoposte a pressioni di circa 200 MPa subiscono modifiche conformazionali significative; a questo si può teoricamente associare una perdita di allergenicità. In realtà i risultati migliori si sono ottenuti con le sieroproteine, quando le alte pressioni vengono associate all'idrolisi (14, 23). Questa combinazione massimizza i risultati in termini di riduzione del peso molecolare dei peptidi residui in quanto la perdita di struttura terziaria delle proteine sottoposte ad alte pressioni permetterebbe un migliore attacco enzimatico sulla sequenza amminoacidica.

Altri approcci possibili

Sono stati studiati altri possibili approcci tecnologici che ad oggi non hanno trovato applicazione pratica, tra questi possiamo ricordare le radiazioni gamma (24,25). L'idea nasce dal fatto che le radiazioni gamma sono in grado di apportare modifiche importanti alla struttura delle proteine; i risultati ottenuti sono stati però contrastanti. Nello studio di Lee et al (24), le prove effettuate avrebbero dimostrato la variazione strutturale degli epitopi delle proteine del latte (caseine e sieroproteine) con possibile riduzione dell'allergenicità dosata con test ELISA, mentre Kaddouri et al (25) hanno concluso che le radiazioni gamma non sono in grado di ridurre l'antigenicità della beta-lattoglobulina.

Un'altra proposta recente è quella di "inibire" le proprietà allergeniche delle proteine, mediante derivatizzazione o modifica delle

sequenze epitopiche. Questo approccio è per il momento applicato per bloccare le sequenze attive delle proteine responsabili della malattia celiaca (26), ma potrebbero trovare impiego anche nel caso delle proteine allergeniche de latte vaccino.

CONCLUSIONI E PROGETTI FUTURI

L'allergia al latte è un problema crescente nell'infanzia, quindi la produzione di formule più sicure per i soggetti allergici è fondamentale. È anche altamente auspicabile lo sviluppo di nuove tecnologie alimentari o la combinazione di processi chimici e/o fisici già noti per ottenere prodotti privi di attività antigenica residua. Non dimentichiamo poi che esiste una porzione di popolazione adulta (fortunatamente limitata) che mantiene l'allergia al latte e che troverebbe grande giovamento da prodotti dedicati, visto che oggi la frase "può contenere tracce di.." e similari rendono difficile la scelta dei prodotti comunemente presenti sul mercato.

Una stretta collaborazione tra chimici alimentari e clinici, con la condivisione di diversi tipi di competenze, è altamente auspicabile se si vogliono raggiungere questi obiettivi. Purtroppo, la pandemia di COVID-19 ha spostato l'attenzione del mondo scientifico verso altri obiettivi più urgenti con una riduzione degli sforzi rivolti a problematiche che hanno già delle soluzioni, anche se non ottimali. Speriamo che il superamento di questo difficile periodo riporti a programmare (e finanziare) studi nell'area delle patologie allergiche a genesi alimentare, sia in età pediatrica che in età adulta



Bibliografia

1. Restani P, Ballabio C, Fiocchi A. Milk allergens: Chemical characterization, structure modifications and associated clinical aspects. In: *Immunochemistry in Dairy Research*, R.Pizzano (ed), Kerala, India 2006; pp. 61-76.
2. Roy D, Ye A, Moughan PJ, Singh H. Composition, structure, and digestive dynamics of milk from different species- A review. *Front Nutr* 2020; 7: 577759. doi: 10.3389/fnut.2020.577759.
3. WHO/UIS Allergen Nomenclature Sub-Committee <http://www.allergen.org>. Last access September 2021.
4. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 997 1004.
5. Goh SH. Goat's milk anaphylaxis in a cow's milk tolerant child. *Asia Pac Allergy* 2019; 9(4): e34.
6. Muñoz Martin T, de la Hoz Caballer B, Marañón Lizana F, et al. Selective allergy to sheep's and goat's milk proteins. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 39 42.
7. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F, Chieira C. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 113 116.
8. Reinert P, Fabre A. Utilisation du lait de chèvre chez l'enfant. *Experience de Créteil*. In: *Proceeding of the meeting "Intérêts nutritionnel et diététique du lait de chèvre"*. Niort, France 7 november 1996, INRA Les Colloques n.81, Paris France 1997; 119.
9. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1191 1194.
10. Polidori P, Vincenzetti S. Use of donkey milk in children with cow's milk protein allergy. *Foods* 2013; 2: 151 159.
11. Businco L, Gianpietro PG, Lucenti P, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1031 1034.
12. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126, 1119 1128.
13. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organization Journal* 2016; 9: 35.
14. Ontiveros N, Flores-Mendoza LK, Canizales-Roman VA, Cabras-Chavez F. Food allergy: prevalence and food technology approaches for the control of IgE-mediated food allergy. *Austin J Nutr Food Sci*. 2014; 2: 1029.
15. Lyons SA, van Dijk AM, Knulst AC, et al. Dietary interventions in pollen-related food allergy. *Nutrients* 2018; 10: 1520.
16. Leonard SA, Caubet J-C, Kim JS, et al. Baked milk-and egg-containing diet in the management of milk and egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 13 23.
17. Novak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:343 347.
18. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, 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: 221 223.
19. Restani P, Velonà T, Plebani A, et al. 1995, Evaluation by SDS_PAGE and immunoblotting of residual antigenicity in hydrolysed protein formulas. *Clin Exp Allergy* 1995; 25; 651 658.
20. Pascuma M, Hébert EM, Rabesona H, et al. Propeolytic action of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus* CRL 656 reduces antigenic response to bovine b-lactoglobulin. *Food Chem* 2011; 127: 487 492.
21. El-Ghaish S, Rabesona H, Choiset Y, et al. Proteolysis by *Lactobacillus fermentum* IFO3956 isolated from Egyptian milk products decreases immuno-reactivity of a₁-casein *J Dairy Res* 2011; 78: 203 210.
22. Alessandri C, Sforza S, Palazzo P, et al. Tolerability of a fully matured cheese in cow's milk allergic children: biochemical, immunochemical, and clinical aspects. *PLoS ONE* 2012; 7(7): e40945.
23. Bonomi F, Fiocchi A, Frokiaer H, et al. Reduction of immunoreactivity of bovine beta-lactoglobulin upon combined physical and proteolytic treatment. *J Dairy Res* 2003; 70: 51 59.
24. Lee JW, Kim JH, Yook HS, et al. Effects of gamma radiation on the allergenic and antigenic properties of milk proteins. *J Food Prot* 2001; 64: 272 276.
25. Kaddouri H, Mimoun S, El-Mecherfi KE, et al. Impact of gamma radiation on antigenic properties of cow's milk beta lactoglobulin. *J Food Prot* 2008; 71: 1270 1272.
26. Gianfrani C, Siciliano RA, Facchiano AM, et al. Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 780 789.



SHORT REPORT

Allergia al PEG come potenziale rischio di reazioni avverse al vaccino anti-COVID 19

Stefania Isola
e Fabiana Furci

Unità di Allergologia
e Immunologia Clinica, Università di Messina,
Azienda Ospedaliera
Universitaria Policlinico
G.Martino, Messina.

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 66-67

Il fondamentale e insostituibile ruolo del Piano Vaccinale per il contenimento della pandemia da SARS-CoV-2, ancora oggi, purtroppo, agli onori delle cronache per il sopraggiungere di nuove varianti con un grado di contagiosità, per ovvi motivi, incrementale, impone, soprattutto per quanto riguarda la classe medica, un'assunzione di responsabilità per fugare, in scienza e coscienza, tutti i dubbi, ingiustificati e fuorvianti, relativi all'unico presidio che ci consentirà di tornare a una vita normale.

La diffidenza nei confronti dei vaccini è strettamente legata alla loro sicurezza. Pertanto, oltre alle verifiche corrette, imparziali e basate sull'evidenza delle Autorità Scientifiche e Sanitarie di tutto il Mondo, è necessario affrontare tutti i possibili problemi che possono insorgere durante la somministrazione dei vaccini, comprese le reazioni allergiche,

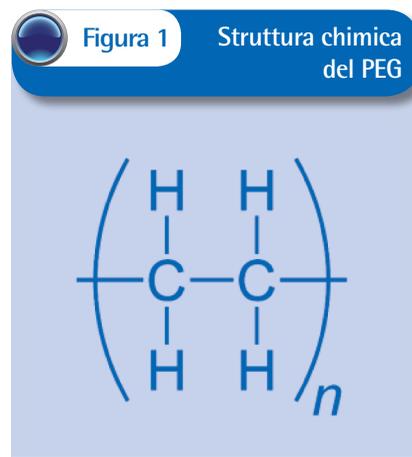
che possono essere estremamente gravi, mettendo a rischio la vita dei pazienti.

L'anafilassi ai vaccini a mRNA anti-CoViD-19 ha un'incidenza che va da 2,5 a 11,1 casi per un milione di dosi, quasi esclusivamente in individui con una storia di allergia.

È noto che il vaccino anti-CoViD-19 contiene dei potenziali allergeni, ossia sostanze capaci di scatenare una reazione allergica in soggetti predisposti. In particolare parliamo del Polietilenglicole (PEG), presente in Comirnaty di Pfizer-BioNTech e Moderna (vaccini a mRNA) e del Polisorbito 80, contenuto in AstraZeneca e Johnson & Johnson (vaccini a vettore virale).

I Polietilenglicoli (PEGs) sono polimeri di vario peso molecolare usati largamente come eccipienti in farmaci e altri prodotti di uso quotidiano, come dentifrici, bagnoschiuma, ammorbidenti e molti altri. Pfizer-BioNTech e Moderna

lo hanno introdotto il PEG 2000 nella composizione dei nuovissimi vaccini contro il CoViD-19: l'mRNA è avvolto da nanoparticelle lipidiche combinate chimicamente con il PEG; le nanoparticelle lipidiche servono a favorire l'ingresso dell'mRNA nelle cellule, mentre il PEG aumenta la durata e la stabilità





delle nanoparticelle lipidiche.

Il Polisorbato 80 è un surfattante non ionico ed emulsionante ad uso farmaceutico, cosmetico e alimentare. Generalmente mostra una reazione crociata con il PEG ed è contenuto nel vaccino AstraZeneca e Johnson & Johnson.

Ritornando al PEG, contenuto in molti farmaci e cosmetici, e le cui reazioni di ipersensibilità sono strettamente correlate al peso molecolare, è noto che fino a non molto tempo fa era considerato una sostanza inerte. Negli ultimi anni gli scienziati hanno constatato però che l'organismo umano produce anticorpi contro di esso. Tali anticorpi (IgM e IgG) sono presenti in percentuale elevata nella popolazione generale (esposta al PEG attraverso l'uso di prodotti farmaceutici e cosmetici), ma soltanto una piccola percentuale di individui è predisposta all'insorgenza di reazioni di ipersensibilità. Non è ancora del tutto chiaro quale meccanismo immunitario possa essere coinvolto. Gli anticorpi contro il PEG sarebbero di tipo IgM o IgG ed è possibile che siano implicati altri meccanismi come l'attivazione del complemento, ma anche l'ipotesi di reazioni IgE-mediate è al vaglio dei ricercatori, anche perché, alla luce dell'aumentata esposizione ai PEGs e ai Polisorbati nell'ambiente, una maggiore incidenza di reazioni allergiche si registrerà sicuramente nei prossimi anni. Per quanto riguarda il peso molecolare del PEG, esiste una vasta produzione scientifica che testimonia la correlazione tra potere allergenico e peso molecolare: il basso peso molecolare del PEG contenuto nei vaccini anti-CoViD-19 a

mRNA ci dovrebbe far ulteriormente riflettere sul suo possibile ruolo nei casi di anafilassi dopo la vaccinazione. Sebbene non sia noto il "valore soglia" di reattività in base al peso molecolare, è stata riportata una tolleranza al PEG con peso molecolare inferiore a 400 in pazienti con anafilassi a PEG 3350, presente in farmaci prescritti per la stitichezza e nelle preparazioni intestinali utilizzate prima di eseguire una colonscopia. La reattività dei test cutanei al PEG, strumento diagnostico indispensabile per accertare una patogenesi IgE-mediata, infatti, non solo dipende dal peso molecolare, ma può decrescere nel tempo, ma Skin Prick Test titolati con concentrazioni incrementali di PEG 20000 possono essere utili strumenti diagnostici quando i test con i PEGs a basso peso molecolare sono negativi.

Le Società Scientifiche Italiane di Allergologia, SIAAIC (Società Italiana Asma Allergia e Immunologia Clinica) e AAIITO (Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri), hanno indicato in un documento tecnico la stratificazione del rischio allergologico per i soggetti con storia di pregressa reazione allergica, per affrontare in sicurezza la prima somministrazione di vaccino, e per quelli che sviluppano una reazione alla prima dose, indicando un percorso diagnostico-terapeutico che prevede anche l'esecuzione di test per PEG e Polisorbato nei soggetti con sospetto di allergia a tali eccipienti.

Alla luce di queste brevi considerazioni dalle quali emergono certezze e dubbi, a dimostrazione della necessità di ulteriori approfondimenti sull'argomento, resta

il fatto che l'esperienza degli allergologi nella diagnosi e nel trattamento delle reazioni di ipersensibilità è fondamentale per lo screening degli individui ad alto rischio, deve supportare l'operato dei Centri Vaccinali e occuparsi del management dei pazienti che hanno presentato una reazione allergica al vaccino.

Bibliografia

1. Sellaturay P, Nasser S, Islam S, et al. Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/ BioNTech mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Exp Allergy* 2021; vol. 51 (6): 861-3.
2. Mahase E. COVID-19: people with history of significant allergic reactions should not receive Pfizer vaccine, says regulator. *BMJ* 2020; 371: m4780.
3. Garvey LH, Shuaib NS. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *British J Anaesth* 2021; 126 (3): e106-e108.
4. AAIITO -SIAAIC 2021. Linee di indirizzo per la gestione da parte degli allergologi di pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19
5. Bruusgaard-Mouritsen MA, et al. Optimizing investigations of suspected allergy to polyethylene glycols *J Allergy Clin Immunol*, 2021
6. Gergely Tibor Kozma, et al. Pseudo-anaphylaxis to polyethylene glycol (PEG) - coated liposomes: roles of anti-PEG IgM and complement activation in a porcine model of human infusion reactions *ACS Nano* 2019; 13: 9315-24.



Efficacia e sicurezza dell'immunoterapia sublinguale con allergoidi monomeric di Betullacee (LAIS) in pazienti con rinocongiuntivite con/senza asma lieve controllata.

Dr. Enrico Compalati,

*Scientific Direction Et Clinical Trials,
Lofarma S.p.A.*

Not Allergol 2021; vol. 39: n. 2: 68-69

È noto che un'ampia percentuale di pazienti sia allergica agli allergeni di polline degli alberi a fioritura precoce (betulla, ontano, nocciolo). Spesso in questi pazienti vengono trattati solo i sintomi, raramente la causa. Come unica opzione di trattamento causale, l'immunoterapia allergene-specifica (AIT) può portare ad un sollievo persistente ea lungo termine. Dal momento che alcuni pazienti tendono a sviluppare reazioni sistemiche anche rilevanti ai preparati sottocutanei convenzionali e talora forti reazioni locali ai preparati sublinguali con estratti nativi, nel presente studio sono state esaminate compresse sublinguali con allergeni carbammati (allergoidi monomeric) di Betullacee (*Betula pendula* 50%, *Alnus incana* 50%). Questi allergeni chimica-

mente modificati (monoidi) hanno una capacità di legame alle IgE significativamente ridotta, pur mantenendo le loro proprietà immunogeniche; inoltre sono gli unici allergoidi che possono essere somministrati per via oromucosale per via delle loro dimensioni molecolari. L'obiettivo del presente studio era confermare scientificamente l'efficacia e la sicurezza già dimostrate nella pratica clinica quotidiana.

Allo studio multicentrico, controllato in doppio cieco, randomizzato su 88 pazienti allergici hanno partecipato 16 diversi centri, per lo più localizzati nel nord Italia. Il periodo di studio è stato novembre 201 - maggio 2020; la durata del trattamento è stata di 6 mesi più follow-up con assunzione giornaliera di 1 compressa sublinguale (1.000 UA o placebo) senza una precedente fase di

induzione incrementale. L'endpoint primario è stata la valutazione di efficacia, misurata utilizzando il punteggio combinato sintomo/farmaci (TCS) suggerito da EAACI (Pfaar et al. Allergy 2014), per i 14 giorni consecutivi con carico pollinico macro-regionale più elevato, definito secondo i criteri EAA-CI (Pfaar et al. Allergy 2017). Ulteriori parametri di efficacia secondari sono da un lato, i punteggi individuali di sintomi e farmaci al bisogno (RTSS, TMS) e il TCS sui 30 giorni di picco e i 60 giorni della stagione pollinica di betulla (marzo e aprile). La sicurezza del preparato è stata determinata registrando e valutando gli eventi avversi.

Il gruppo attivo è risultato costantemente superiore al gruppo placebo in tutti i punteggi misurati, per lo più con un alto livello di significatività (P



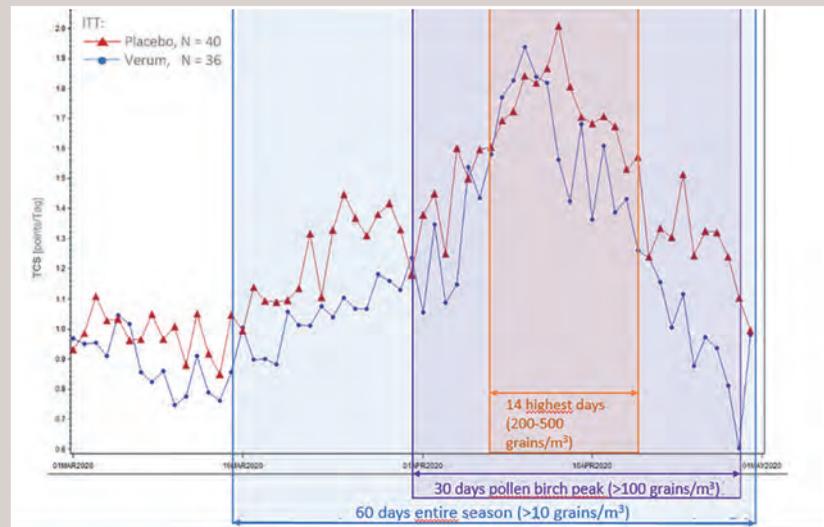
<0,0001). All'interno dell'analisi primaria, sono stati analizzati i punteggi della popolazione ITT (intention-to-treat) composta da 76 individui; Per confronto è stata valutata anche la popolazione PP (per protocollo) composta da 43 individui più aderenti alle attese del protocollo. Nell'endpoint primario, si è evidenziata una differenza relativa di -38% tra verum e il placebo dei valori medi TCS con significatività statistica a favore (popolazione ITT). Anche i punteggi individuali RTSS (sui 14 gg) e TRMS (sui 14 gg) hanno mostrato differenze statisticamente significative rispetto al placebo. Gli individui trattati con verum hanno richiesto meno della metà dei farmaci antiallergici al bisogno (differenza di punteggio relativa di -64%) rispetto al gruppo placebo e hanno manifestato significativamente meno sintomi allergici (differenza di punteggio relativa di -21%). Differenze significative tra verum e placebo si sono riscontrate anche nell'intero periodo pollinico di 60 giorni con una differenza di punteggio relativa di -21%, nonché entro i 30 giorni di picco (> 100 granuli/m³) con una differenza relativa di -40%. In sostanza, il beneficio è stato costantemente percepito nel gruppo verum durante l'intero periodo di osservazione. L'analisi PP ha ulteriormente enfatizzato l'effetto del trattamento. All'interno di questo gruppo di analisi, il TCS (sui 14 gg) ha mostrato una differenza di punteggio addirittura di -47%, con punteggi individuali RTSS e TRMS rispettivamente di -46% e -32%.

Dal punto di vista della tollerabilità, il



Figura 1

Allergia in tempo di Covid-19



Punteggio combinato sintomi/ farmaci sui 30 giorni di picco e sui 60 giorni della stagione pollinica

numero di pazienti che hanno presentato almeno un evento avverso correlato (o con possibile relazione) al trattamento è stato di 9 (21%) soggetti nel braccio attivo e di 3 (7%) nel gruppo placebo, per un totale di 18 eventi nel primo gruppo (6 locali e 12 sistemici di bassa gravità) e di 5 (tutti sistemici) nel secondo.

Sono stati segnalati 3 eventi avversi (SAEs) non correlati al trattamento. Non è stato registrato alcun uso di adrenalina. La sicurezza e la tollerabilità delle compresse sublinguali di alberi LAIS® sono quindi state confermate in questo studio clinico controllato.

In questo studio è stata quindi chiara-

mente confermata l'efficacia e la buona tollerabilità degli allergoidi monomerici in compresse sublinguali di Betullacee. Il gruppo attivo ha registrato un effetto terapeutico significativo, basato su una rilevante riduzione della necessità di farmaco anti-sintomatico aggiuntivo, associato a un minor numero di disturbi allergici per tutto il periodo di fioritura e specialmente al picco. Questo effetto è stato osservato nonostante i soggetti nel corso di questo studio avessero avuto una possibile esposizione naturale limitata, capace di attenuare le differenze tra i gruppi, a causa delle restrizioni legate al COVID-19 e all'uso di mascherine all'aperto.



RECENSIONI

Rischio allergico a bordo degli aerei

Paciência Ines et al.

Exposure to indoor and airborne food allergens in commercial airplanes.

Allergy. 2021 Mar 13. doi: 10.1111/all.14813. pub ahead of print. PMID: 33715190.

In questa Lettera all'Editore un gruppo di ricercatori portoghesi ha presentato i risultati di uno studio sull'esposizione ambientale ad allergeni (indoor e alimentari) a cui possono essere sottoposti i viaggiatori a bordo di aerei commerciali. Gli allergeni indoor, cioè che si trovano comunemente in ambienti chiusi, sono legati principalmente alla presenza di acari, muffe e animali domestici, e l'esposizione a questo tipo di allergeni è stata associata allo sviluppo di allergie ovvero all'esacerbazione dei relativi sintomi. Però anche l'esposizione ambientale ad allergeni alimentari può scatenare lo sviluppo di sintomi respiratori. Sebbene l'attenzione per gli allergeni alimentari sia posta soprattutto alle reazioni allergiche da ingestione, sono state riconosciute anche reazioni allergiche per contatto cutaneo e inalazione, che possono avere anche gravi conseguenze. Questo tipo di esposizione è di solito più evidente e rilevante in ambito occupazionale, ma spesso si verifica anche in ambienti non lavorativi, come case, scuole, ristoranti, negozi di alimentari.

Per gli individui allergici, anche viaggiare in aereo può essere un fattore di rischio per l'esposizione accidentale ad allergeni di varai natura, il che può comportare anche la necessità di un'emergenza medica durante il volo. Per raccogliere maggiori informazioni sull'argomento, i ricercatori hanno analizzato la presenza di 9 allergeni comuni in 10 aerei commerciali a corto e medio raggio. A tal scopo, hanno raccolto campioni di polvere depositata sulla moquette e sui sedili degli aerei utilizzando un mini-aspirapolvere dotato di un collettore all'estremità per raccogliere la polvere in particolari filtri di nylon. I filtri di raccolta sono poi stati rimossi, posti in un sacchetto di polietilene e congelati a - 80 °C fino all'a-

Tabella 1 Concentrazione mediana (M), minima (min) e massima (max) degli allergeni rilevati in 10 aerei commerciali

	Allergene	Presenza nei campioni	M (min - max) µg/gr
Indoor	Fel d 1	100%	102.3 (14.4 - 471.0)
	Can f 1	90%	84.6 (15.1 - 157.6)
	Der p 1	70%	15.2 (12.1 - 422.6)
	Phl p 5	30%	8.8 (8.8 - 12.4)
	Bla g 2	20%	47.2 (21.2 - 73.3)
	Alt a 1	0%	N/A
Alimentari	Ara h 3	100%	935.3 (251.1 - 121725.2)
	Ara h 6	100%	294.0 (38.3 - 35629.4)
	Cor a 9	100%	318.8 (55.9 - 8304.4)

N/A: inferiore al limite di rilevazione.

nalisi. I campioni sono stati sottoposti ad una estrazione in ambiente acquoso ed analizzati mediante una particolare metodologia (MARIA, Indoor Biotechnologies) che consente, sulla base di una misurazione della corrispondente intensità di fluorescenza una valutazione simultanea della positività nei confronti di più allergeni. Nello specifico sono stati presi in considerazione allergeni di acaro (*Dermatophagoides pteronissinus*, Der p 1), muffa (*Alternaria alternata*, Alt a 1), scarafaggio (*Blattella germanica*, Bla g 2), cane (*Canis familiaris*, Can f 1), gatto (*Felis domesticus*, Fel d 1), graminacee (*Phelum pretense*, Phl p 5), e di allergeni alimentari presenti nelle arachidi (*Arachis hypogaea*, Ara h 3, Ara h 6) e nelle nocciole (*Corylus avellana*, Cor a 9).

Gli allergeni alimentari (Ara h 3, Ara h 6 e Cor a 9) e l'allergene Fel d 1 del gatto sono stati rilevati in tutti i 10 campioni, Can f 1 in 9 su 10, Der p 1 in 7/10, Phl p 5 in 3/10, Bla g 2 in 2/10, mentre Alt a 1 era sotto il limite di rilevazione in tutti i campioni (Tabella 1). Tutte le concentrazioni rilevate di Der p 1, Can f 1 e Fel d 1 e Bla g 2 sono risultate superiori

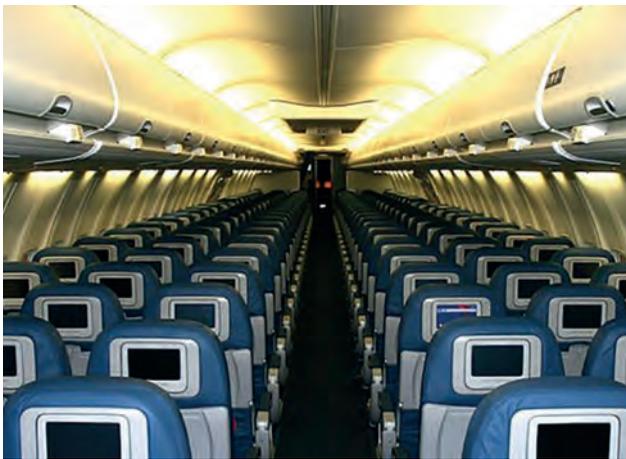


a quelle associabili ad un aumentato rischio di scatenamento di sintomi allergici, in particolare asma.

Lo studio evidenzia che in media le concentrazioni di allergeni alimentari erano molto più alte di quelle degli allergeni indoor. Le concentrazioni rilevate sono risultate superiori ai valori di Can f 1, Fel d 1, e Der p 1, e anche di Ara h 2, precedentemente misurati sugli aerei. Tuttavia, gli autori sottolineano che occorre cautela nel fare confronti con studi precedenti, inclusi i valori associati a sensibilizzazione e ai sintomi dell'asma, per via delle diverse metodologie utilizzate.

Gli autori si auspicano che le compagnie aeree attuino strategie per ridurre il rischio di indurre nei pazienti allergici uno scatenamento di una reazione allergica o peggio di uno shock anafilattico conseguente alla esposizione ad allergeni alimentari durante il volo. Tale rischio può anche essere causato dal cibo portato e consumato a bordo dai passeggeri, consuetudine questa che non può essere vietata dalle compagnie aeree.

Commento personale. Forse le operazioni di sanificazione che vengono di questi tempi effettuate a bordo degli aerei, a causa della pandemia, oltre a diminuire le possibilità di contagiarsi dal virus, potrebbero essere utili a ridurre il livello di esposizione ad allergeni e quindi evitare che un viaggio possa diventare un incubo per soggetti anche inconsapevolmente allergici.



E' rischioso sanificare il ciuciotto con antisettici chimici?

Soriano et al.

Infant pacifier sanitization and risk of challenge-proven food allergy: A cohort study.

JACI, 147(5):1823-1829.

Le allergie alimentari si manifestano già nell'infanzia e un ruolo nella suscettibilità all'allergia e nello sviluppo del sistema immunitario è giocato dall'esposizione microbica ambientale. Anche i ciucciotti utilizzati per calmare i neonati possono rappresentare una fonte di esposizione ai microbi nella prima infanzia. In questo articolo, recentemente pubblicato su *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Soriano et al. hanno valutato l'impatto dell'uso del ciuciotto, combinato a diversi metodi di pulizia, sul rischio di sviluppare allergie alimentari nei bambini all'età di 1 anno. Il lavoro analizza la popolazione arruolata in uno studio di coorte (Barwon Infant Study, BIS), di nascita con reclutamento prenatale ((Barwon Infant Study, BIS), condotto in Australia tra il 2010 e il 2013 (1). Scopo del BISII BIS è stato quello di fare un'indagine sul ruolo di fattori ambientali specifici, il microbiota intestinale e variazioni epigenetiche nello sviluppo della prima infanzia. Sono state reclutate 1074 donne incinte, sotto le 28 settimane di gestazione, escludendo poi i bambini nati prima della 32° settimana, con una malattia grave, una malformazione congenita importante, o una malattia genetica. Al momento del reclutamento e all'età di 1, 6 e 12 mesi, sono stati raccolti dati sull'uso del ciuciotto (sì/no e, se sì, per quante ore al giorno), sui metodi per igienizzarlo (a. nessuno; b. messo in bocca dal genitore; c. acqua del rubinetto; d. acqua bollente; e. antisettico chimico; inoltre sono anche stati raggruppati in a-d: ciuciotto/no antisettico ed e: ciuciotto/antisettico). Sono state raccolte informazioni demografiche, sullo stato socioeconomico, sullo stile di vita, e sul livello d'igiene postna-



tale (quantificato con un punteggio, postnatal hygiene score). Campioni di feci da madri alla 36° settimana di gestazione e da bambini a 6 e 12 mesi, sono stati analizzati per rilevare mediante metodi molecolari Prevotella Copri (P.Copri) che studi sul microbiota intestinale materno hanno mostrato essere associato a una minore probabilità di allergie nei bambini (2). L'allergia alimentare è stata valutata nei bambini di 1 anno attraverso skin prick test (SPT) per comuni allergeni (latte vaccino, uova, arachidi, anacardi e sesamo), seguito, se positivo, da test di provocazione orale.

E' stato utilizzato un modello di regressione per dati longitudinali per valutare l'associazione tra l'esposizione all'uso del ciucchetto/metodi di sanificazione a 1, 6 e 12 mesi, e il rischio di allergia alimentare a 12 mesi, includendo tutti i punti temporali di esposizione nel modello e solo i partecipanti con record completi. I modelli di regressione logistica sono stati aggiustati per un set minimo di fattori confondenti, scelti a priori: status socioeconomico, frequenza regolare all'asilo nido prima dei 12 mesi, tra cui l'età di introduzione di alimenti contenenti allergeni, il possesso di un animale domestico durata dell'allattamento, modalità di parto, paese di nascita della madre, possesso di animali domestici e numero di fratelli e sorelle. I risultati sono stati presentati come odds ratio (OR o rapporto di probabilità) o odds ratio aggiustati

(aOR). Ulteriori fattori confondenti tra cui l'età di introduzione di alimenti contenenti allergeni, il possesso di un animale domestico, nella presenza di P.Copri nel microbioma materno in gravidanza o del bambino nel primo anno di vita, poi sono stati esaminati mediante analisi di sensibilità, aggiunti individualmente al modello multivariabile. Sono state anche condotte analisi di regressione logistica, aggiustate sul set minimo di fattori confondenti, su popolazioni ristrette o gruppi di esposizione, ad esempio solo sugli utilizzatori del ciucchetto.

Delle 1074 famiglie iniziali, 894 sono state seguite fino al compimento del primo anno di età del bambino, ma i dati sull'allergia alimentare sono stati ottenuti da un campione di 787 bambini (rappresentativo dell'intera coorte di base; 401 maschi / 386 femmine; 91,1% da madri nate in Australia). Al 7.7% (n = 61) dei bambini è stata diagnosticata un'allergia alimentare, nella maggior parte dei casi alle uova (68.5 %) Circa la metà dei bambini (49%) usava ancora il ciucchetto all'età di un anno (contro il 62.5% a 1 mese), ma la sanificazione (metodi b-e) diminuiva con l'età (96.5%,80.7% e 56.6%) a 1, 6 e 12 mesi e avveniva principalmente in acqua bollente per i bambini di un mese e più spesso con acqua del rubinetto a un anno. I risultati hanno mostrato che qualsiasi uso del ciucchetto a 6 mesi (ma non a 1 o 12 mesi) era associato all'allergia alimentare e questa associazione sembrava però essere legata all'esposizione a ciucchetto/antisettico. L'uso del ciucchetto combinato ad altri metodi di pulizia non è stato invece associato ad allergia alimentare, né è stata identificata alcuna correlazione tra ciucchetto/antisettico a 6 mesi e P. copri nelle feci di gestanti o lattanti.

È interessante notare che solo l'uso del ciucchetto sanificato con l'antisettico a 6 mesi è stato associato allo sviluppo di allergia alimentare, un'età attorno alla quale i bambini vengono solitamente svezzati e che coincide con cambiamenti critici nel microbioma intestinale dei bambini. Gli autori propongono due possibili spiegazioni: la prima è che l'uso dell'antisettico esporrebbe il bambino a un minor numero di microbi rispetto agli altri metodi di igienizzazione (con l'eccezione dell'uso di acqua bollente che, però, non ha dato risultati simili forse per via di procedure non eseguite correttamente). La seconda è che il maggior rischio di sviluppare allergia ali-





mentare sia legato alle sostanze chimiche dell'antisettico stesso che potrebbero alterare la microflora orale, come già suggerito da altri studi. Va anche sottolineato che l'uso regolare dell'antisettico può essere un indicatore di un elevato uso di agenti chimici e/o di alti standard di igiene in casa. In conclusione, questo studio evidenzia per la prima volta un'associazione tra l'esposizione combinata a ciucciotto/antisettico e un rischio maggiore di allergia alimentare, e rappresenta la base di partenza per ulteriori studi necessari a definire i meccanismi e i percorsi biologici sottostanti.



Bibliografia

1. Vuillermin, P., Saffery, R., Allen, K. J. et al... Cohort Profile: The Barwon Infant Study. *International journal of epidemiology*, 2015, 44(4), 1148-1160.
2. Vuillermin PJ, O'Hely M, Collier F, et al. BIS Investigator Group. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring. *Nature communications*. 2020 Mar 24;11(1):1452.

Sigarette elettroniche e dermatite da contatto

Azevedo et al.

Allergic contact dermatitis and electronic cigarettes:
Is nickel to blame?

Contact Dermatitis. 2019;81(2):135-136.

Le Sigaretta elettronica, o e-cigarette, rappresenta un'alternativa al fumo di tabacco e ricorda soprattutto nella gestualità, ma a volte anche nella forma, la sigaretta tradizionale (Figura 1). Questo tipo di dispositivo elettronico è stato messo in commercio verso gli inizi degli anni 2000, sviluppato dal farmacista cinese Hon Lik, ma un primo vero brevetto



Esempio di sigaretta elettronica

era stato già registrato nel 1965 da un americano, Herbert A. Gilbert. In Italia, nel 2018 gli utilizzatori totali (abituali e occasionali) di sigarette elettroniche erano circa 1,1 milioni, e quasi il 60% di questi usava liquidi di ricarica contenenti nicotina. Infatti questi liquidi contengono una quantità variabile di nicotina (0 -18 mg/ml), vaporizzata in una miscela composta solitamente da glicole propilenico, glicerolo, altre sostanze chimiche e aromi.

Le sigarette elettroniche spesso vengono usate con l'intento di smettere di fumare o almeno di ridurre il consumo delle sigarette tradizionali e i danni alla salute ad esso collegati. Tuttavia, ancora non si conoscono bene gli effetti sulla salute, specialmente a lungo termine, di questi prodotti. Ricerche recenti hanno descritto casi di dermatite allergica da contatto (ACD) causata dal nichel presente nel dispositivo e casi di reazioni allergiche a componenti dei liquidi di ricarica, come il glicole propilenico o gli aromi.

Il lavoro di Azevedo e colleghi, pubblicato sulla rivista *Contact Dermatitis*, riguarda proprio questo tema. L'articolo è un case report che descrive il caso di una donna di 38 anni che da 6 mesi presentava una dermatite alle mani. L'esame clinico ha rilevato una dermatite eritematosa, squamosa, con lichenificazione su entrambe le mani. La donna non soffriva di allergia al nichel, né aveva una storia familiare o personale di atopia. I clinici hanno condotto patch test con la serie standard degli allergeni da contatto e con i prodotti personali della donna, con due giorni di occlusione e letture al quarto (D4) e settimo



(D7) giorno, come da linee guida della Società Europea di Dermatite da Contatto (ESCD, European Society of Contact Dermatitis). Il risultato ha evidenziato una reazione positiva (++) al nichel 5% pet.

Dopo ulteriori indagini, è emerso che nel periodo di insorgenza della dermatite, la donna utilizzava una sigaretta elettronica. Per verificare se il dispositivo fosse la fonte di esposizione al nichel, è stato eseguito il test alla dimetilgliossima (DMG), un metodo colorimetrico rapido e poco costoso che rileva il rilascio di nichel dagli oggetti. Ma il test non ha dato esiti positivi.

Gli autori si sono quindi concentrati sul liquido di ricarica della sigaretta elettronica (nome commerciale Cigavapor), che la donna aveva detto di aver versato anche sulle mani. Il liquido, come altri in commercio, conteneva glicole propileno, glicerina ed estratti vegetali. È stato quindi eseguito un patch test con Cigavapor e glicerina tali e quali, con glicole propileno 5% pet., vanillina 10% pet., citronello 1% pet., e una serie di estratti e sostanze vegetali (Plant Series). Solo il Cigavapor ha indotto una reazione positiva (+++), così gli autori hanno richiesto alla casa produttrice la scheda tecnica del prodotto con la descrizione degli ingredienti. Nonostante fosse stata fatta specifica richiesta, l'Azienda non ha fornito i campioni degli ingredienti da testare. Gli autori hanno però potuto eseguire un ulteriore patch test con il mentolo 2% che risultava un ingrediente del liquido. La paziente ha mostrato una forte reazione (+++) al mentolo al D4.

Sebbene la sensibilizzazione della paziente al nichel (e la possibilità di un falso-negativo dal test DMG), potesse far propendere verso una reazione al nichel, un'indagine approfondita ha identificato la vera causa del problema nel mentolo presente nel liquido di ricarica.

Gli autori sottolineano quindi che i clinici dovrebbero considerare le sigarette elettroniche come fonte potenziale di allergia al nichel, ma anche tenere presente che anche i liquidi di ricarica per gli svariati ingredienti, possono costituire dei potenziali allergeni.

*"Rapporto 2018 sulla prevenzione e controllo del tabagismo".
A cura del Ministero della Salute. Anno 2019*

Effetto del LAIS sul profilo delle cellule T regolatorie

Petrarca C, Lanuti P, Petrosino MI, Di Pillo S, Mistrello G,
Compalati E, Otzuki T, Marchisio M, Pierdomenico L,
Paganelli R, Di Giacchino M

Peripheral effector memory regulatory T cells
are incremented and functionally enhanced
in successful mite monomeric allergoid sublingual
immunotherapy.

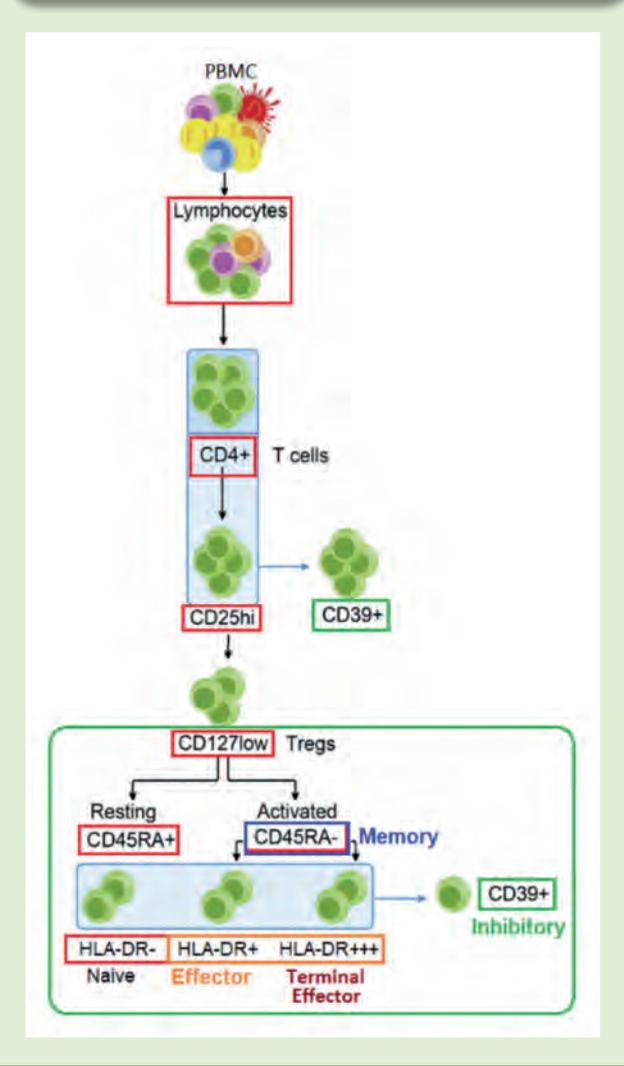
Allergy. 2021;76(7):2208-2211. doi:10.1111/all.14692

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) rappresenta, ad oggi, l'unico trattamento in grado di modificare la cosiddetta marcia allergica, inducendo una tolleranza specifica e offrendo al paziente benefici a lungo termine. L'AIT può essere somministrata anche per via sublinguale (SLIT) per diversi allergeni respiratori, una modalità ritenuta efficace e sicura, e che offre la possibilità di effettuare il trattamento a casa. L'AIT promuove la differenziazione, attivazione e maturazione di cellule T regolatorie (Treg) allergene-specifiche, che giocano un ruolo fondamentale nell'indurre e mantenere la tolleranza immunologica. Le Treg, sono identificate come una sottopopolazione di cellule T CD4⁺CD25^{high} che esprimono il fattore di trascrizione Foxp3. Dato che l'espressione del marker di superficie CD127 correla inversamente con Foxp3, le Treg possono anche essere più convenientemente identificate come CD4⁺CD25^{high}CD127^{neg}. Le Treg esprimono anche l'antigene CD39 (più elevato nelle Treg di memoria altamente soppressive). Queste cellule CD4⁺CD25^{high}CD39⁺CD127^{neg} possono essere sottotipizzate sulla base dell'espressione di CD45RA e HLA-DR, in resting (CD45RA^{pos}HLA-DR^{neg}), activated (CD45RA^{neg}HLA-DR^{neg}) ed effector (CD45RA^{neg}HLA-DR^{low/high}), queste ultime includono le Treg differenziate terminalmente, con forte attività soppressiva (Figura 1).

L'analisi dei cambiamenti del profilo delle Treg in pazienti pe-



Figura 1 Strategia di immunofenotipizzazione delle cellule T regolatorie utilizzata nello studio



diatrici allergici agli acari della polvere e sottoposti a SLIT, è l'oggetto di un lavoro recentemente pubblicato sulla rivista *Allergy* da un gruppo di ricerca dell'Università di Chieti e Pescara, in collaborazione con Lofarma e con la Kawasaki

Medical School (Okayama, Giappone).

Lo studio ha coinvolto 20 bambini e adolescenti (età media 11.5 anni; 16 maschi e 4 femmine), tutti con rinite allergica (RA), tra cui 7 anche asmatici (con prick test e dosaggio IgE totali e specifiche per *D. pteronyssinus* e *D. farinae*). La RA è stata classificata in: 1) intermittente lieve, 2) intermittente moderata/grave, 3) persistente lieve e 4) persistente moderata/grave, in accordo con le linee guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Al momento dell'arruolamento, ogni paziente ha indicato su una scala analogica visiva (VAS) il livello del suo stato di salute legato all'allergia (da 0 a 100, dove 100 indica la condizione peggiore). Per la valutazione dell'asma è stato utilizzato un questionario ACT (asthma control test), con punteggi da 5 (asma poco controllato) a 25 (controllo completo dell'asma). Tutti i pazienti sono stati trattati con l'allergoide monomero LAIS Acari (comprese da 1000 AU, Lofarma), somministrato a giorni alterni per 12 mesi (dopo 1 settimana di fase di induzione) e alla fine del trattamento i punteggi ARIA, VAS e ACT sono stati nuovamente misurati. La SLIT si è rivelata efficace nel trattamento della RA, come mostrato da una diminuzione statisticamente significativa dei valori ARIA (da 3.7 a 1.85, mediana) e VAS (da 7.8 a 4.3, mediana), e anche da un miglioramento del punteggio ACT (da 18.2 a 23.14, mediana) nei pazienti asmatici. Inoltre, non è stata segnalata alcuna reazione avversa. Campioni di sangue prelevati prima e dopo la SLIT sono stati utilizzati per l'analisi delle cellule Treg mediante FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting). Per l'immunofenotipizzazione dei sottotipi Treg funzionalmente diversi è stato utilizzato un pannello di sei anticorpi monoclonali specifici per gli antigeni di superficie CD4, CD25, CD127, CD45RA, CD39 e HLA-DR. Le Treg totali sono state identificate come CD4+ CD25high CD39+ CD127low/neg, e poi ulteriormente analizzate come resting (CD45RA⁺ HLA-DR^{neg}), activated (CD45RA^{neg} HLA-DR^{neg/low}) (ed effector Treg (CD45RA^{neg}, HLA-DR^{high})).

Sebbene non siano state osservate variazioni significative nelle Treg totali prima e dopo la SLIT, gli autori hanno rilevato cambiamenti statisticamente significativi nella percentuale delle varie sottopopolazioni, con una diminuzione delle resting Treg (Wilcoxon $z=3.6214$, $P < 0.0003$), e un aumento sia



RECENSIONI

delle activated Treg (Wilcoxon $z=2.9011$, $P < 0.05$), sia delle effector Treg (Wilcoxon $z=3.077$, $P = 0.002$) dopo terapia. I cambiamenti relativi alle Treg effector risultavano significativamente correlati con i parametri clinici (punteggi ARIA e VAS) dopo la SLIT. È stato anche osservato un aumento significativo dell'espressione di CD39 (marker funzionale dell'attività soppressiva/anti-infiammatoria) e HLA-DR (marker di maturazione e attivazione) nei Treg dopo SLIT. In particolare, l'aumento dei livelli di HLA-DR sui Treg correlava positivamente con la variazione dei valori VAS pre/post-SLIT.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che una SLIT efficace è associata alla riorganizzazione dello stato di differenziazione dei Treg, in particolare con la generazione di Treg effettrici di memoria. Studi futuri saranno indirizzati a dimostrare la specificità per l'allergene di questi activated/effector Treg indotti dal trattamento e a valutare se il re-patterning dei Treg sia presente già nei primi mesi della SLIT. Questa informazione potrebbe consentire di individuare precocemente i pazienti risponder ovvero non risponder alla SLIT mediante una analisi del profilo delle Treg.

Qualità Lofarma, qualità della vita.



**FODERE ANTIACARO
PER UNA NOTTE DA SOGNO**



► Per saperne di più

Un impegno costante per migliorare la salute del paziente allergico.

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.

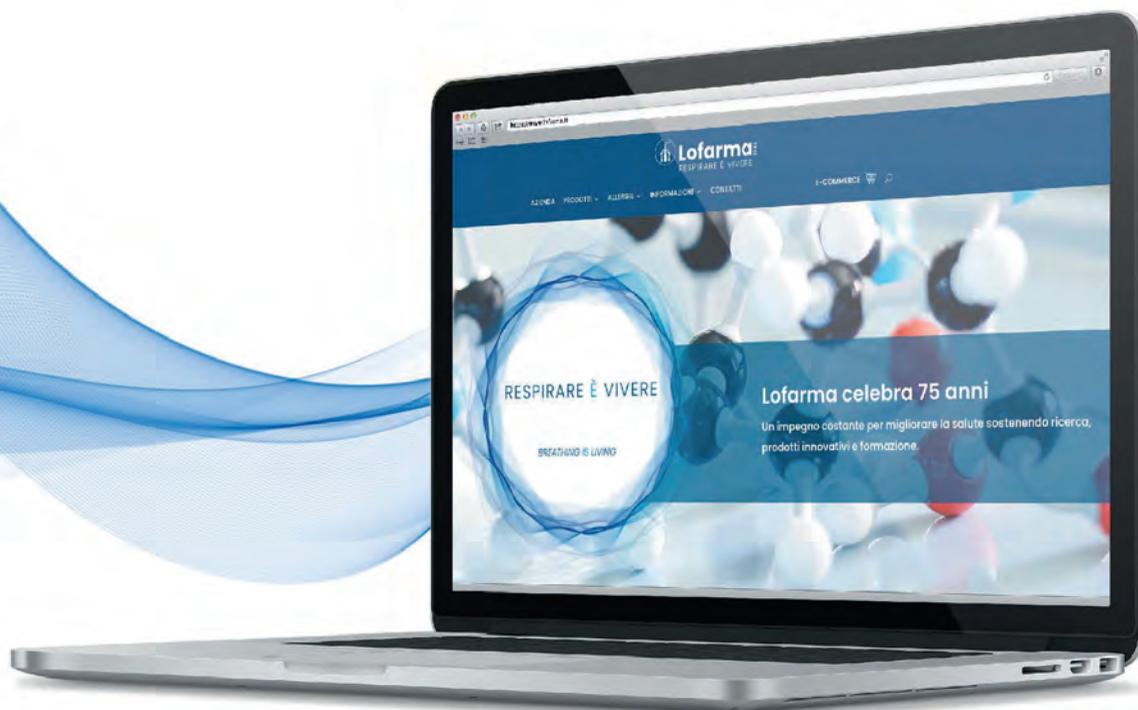
BOZZE

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

Formazione scientifica? Ora è digitale, grazie al nuovo portale dedicato ai medici



Non si arresta il processo di digitalizzazione di **Lofarma**, l'azienda farmaceutica leader nella diagnosi e nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche, che si rinnova presentando il **nuovo portale digitale dedicato alla classe medica**. Registrandosi all'**area riservata ai medici** è possibile accedere a un **ricco archivio digitale** e diventare protagonisti di iniziative ed esclusivi programmi di formazione dedicati al mondo delle allergie.

Il portale, consultabile sul **sito di Lofarma**, offre contenuti formativi in costante aggiornamento, tra cui **studi e pubblicazioni, rubriche tematiche, webinar e video di divulgazione** realizzati grazie al prezioso contributo di medici specializzati. All'interno dell'area riservata, nella sezione Lofarma Academy, i medici hanno accesso a **incontri di informazione, formazione e divulgazione scientifica**. Per approfondire le tematiche legate all'ampia branca delle allergie respiratorie.

“Migliorare la qualità della vita delle persone ALLERGICHE, perché tutto ha inizio con un respiro”