

Lofarma nel mondo



www.lofarma.it

ISSN 2038-2553

Anno 39 - 2020 • Volume 38, n. 1

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**Esposoma:
significato e sua influenza
sulle malattie allergiche**

**Orticaria cronica spontanea:
un aggiornamento**

**Le intolleranza alimentari
nella pratica clinica**

**Allergia
agli animali domestici**





SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 39 - 2020 - Volume 38, n. 1

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

Esposoma: un concetto innovativo sui fattori ambientali che possono influenzare lo sviluppo delle malattie allergiche. 4

Benedetta Biagioni, Gennaro D'Amato, Isabella Annesi Maesano, Lorenzo Cecchi

Orticaria cronica spontanea: a che punto siamo nella comprensione della sua patogenesi? 16

Riccardo Asero, Elena Pinter

Le "intolleranze alimentari" nella pratica clinica: inquadramento aggiornato delle principali reazioni avverse al cibo. 21

Mauro P. M. Minelli, Dominga Maio

■ In ricordo del Prof. Tursi 31

Mauro P. M. Minelli

Allergia agli animali domestici comuni e non: aspetti generali e nuove possibilità diagnostiche. 32

Gennaro Liccardi, Luigino Calzetta, Paola Rogliani



RECENSIONI

Gianni Mistrello

Cambiamenti climatici e caratteristiche del polline. 45

Gentili et al

Succo di tarassaco: rimedio fitoterapico o causa di peggioramento? 47

Paulsen M M

Epigenetica placentale e sensibilizzazione allergica. 49

Harb et al

Il polline del luppolo e allergia: quello della birra è meno allergenico? 51

K.Y. Jeong, J.Lee, G.Mistrello et al



EDITORIALE

a cura di
Gianni Mistrello

Immagino che molti lettori condividano con me quanto possa essere importante una fotografia, quanto essa possa emozionare, suscitare ricordi, rabbia, angoscia, paura, piacere, tristezza, far sorridere. Le immagini fotografiche suscitano con immediatezza stati d'animo spesso soggettivi che le parole non sempre riescono a fare, e in più concedendo spesso a chi la guarda la possibilità di immaginare, di fantasticare. Una fotografia può infatti significare quello che si vede o tutt'altro, in relazione anche allo stato emotivo del soggetto che la guarda. Quando poi la fotografia riesce a catturare l'attimo che forse non si ripeterà più, le sue potenzialità espressive sono davvero sorprendenti, regalando sensazioni che spesso arrivano a toccare le corde dell'animo. E' quello che è successo al sottoscritto guardando l'immagine fotografica che ritrae un gruppo di orsi bianchi intenti a godersi un meritato riposo non si sa se dopo una lunga nuotata alla ricerca di cibo ovvero se in fase di digestione dello stesso, che come noto è particolarmente calorico. Ho deciso di inserirla nell'Editoriale perché è un'immagine molto delicata, che mi ha immancabilmente suscitato un sorriso avendo trovato negli orsi immortalati nella foto atteggiamenti che mi sono apparsi molto umani, soprattutto nell'orso disteso sulla neve (Figura 1).

D'altro canto questa foto mi ha anche indotto a pensare all'influenza che il surriscaldamento globale sta esercitando sulla vita degli orsi polari. Come noto gli orsi polari trascorrono la maggior parte del loro tempo sulla banchisa polare ghiacciata, dove cacciano, si riproducono e allevano i loro cuccioli. Per sopravvivere ai rigidi inverni polari hanno bisogno di assumere nei mesi estivi grandi quantità di grasso (principalmente di foca) che man mano immagazzinano. Lo scioglimento della calotta glaciale artica per effetto dei cambiamenti climatici sta però influenzando negativamente la vita degli orsi che per procacciarsi il cibo sono costretti a nuotare per chilometri per seguire le isole di ghiaccio

(dove possono più facilmente trovare le loro abituali prede e per riposarsi dopo la caccia) ovvero a passare più tempo sulla terraferma, in questo modo però modificando notevolmente la loro dieta (più proteine, meno grassi) con il rischio di non accumulare riserve sufficienti di calorie per superare il lungo inverno artico. Il surriscaldamento globale sta però fortemente influenzando anche la vita dell'uomo. Il nuovo numero del Notiziario inizia con un articolo del gruppo coordinato dalla dottoressa Biagioni che affronta questo argomento di grande attualità, introducendo un concetto innovativo (Esposoma) che prende in considerazione l'insieme dei fattori ambientali che possono in particolare influenzare lo sviluppo delle malattie allergiche e dell'asma, come osservato negli ultimi decenni. Numerose evidenze scientifiche dimostrano infatti che la variabilità genetica non può da sola spiegare la variabilità del rischio di sviluppare malattie croniche; l'esposizione ambientale a cui siamo soggetti nel corso della no-





stra vita e la sua interazione con fattori genetici, biologici e comportamentali può avere un forte impatto sulla nostra salute. Lo studio dell'Esposoma rappresenta una vera e propria sfida della ricerca scientifica, richiedendo un impegno multidisciplinare per affrontarla; è ormai evidente che una miglior conoscenza dei fattori di rischio ambientali in grado di esercitare effetti sulla nostra salute può aprire la strada a strategie più efficaci in grado di prevenire lo sviluppo delle allergie e più in generale delle malattie dell'uomo.

Il numero continua con un articolo sulla orticaria cronica spontanea (CSU) del Dr. Asero e della Dottoressa Pinter, che in maniera sintetica ma estremamente puntuale ripercorre le varie ipotesi che nel tempo si sono succedute sui possibili meccanismi patogenetici che sono alla base della malattia e sul progredire delle conoscenze che hanno permesso l'individuazione di opzioni terapeutiche più efficaci per il controllo della stessa. Le evidenze più recenti sembrano individuare nel mastocita e nei mediatori da esso rilasciati, gli elementi responsabili delle manifestazioni cliniche tipiche della malattia. Cosa però determini l'attivazione dei mastociti in maniera così ricorrente e prolungata non è ancora del tutto chiaro. Anche se permangono tuttora non poche zone d'ombra sulla patogenesi della CSU, l'introduzione del farmaco anti-IgE umana, tra le opzioni terapeutiche, magari in associazione con la terapia anti-istaminica, ha rappresentato un passo importante nel controllo della malattia. Nello stesso tempo questa fatto ha messo in evidenza che un meccanismo di autoimmunità mediato da anticorpi IgE contro il recettore ad alta affinità degli stessi, sembra svolgere, almeno in diversi casi, un ruolo determinante nella patogenesi della CSU.

Si prosegue quindi con una aggiornatissima panoramica sulle intolleranze alimentari. Gli autori, Prof. Minelli e Dottoressa Maio, iniziano chiarendo la differenze tra intolleranze vere e quelle "farcocche", queste ultime risultato dell'applicazione di test del tutto privi di attendibilità scientifica. Gli autori proseguendo nella loro trattazione, sottolineano l'inadeguatezza del termine "intolleran-

ze alimentari", preferendo a questa il termine reazioni avverse ad alimenti per comprendere l'insieme dei quadri patologici conseguenti all'assunzione degli stessi e non sempre riconducibili a fenomeni immuno-mediati ovvero a deficit enzimatici. In questo senso gli autori precisano sia il ruolo fondamentale del microbiota intestinale (e quanto le sue possibili alterazioni possono essere responsabili della origine di turbe intestinali indotte da alimenti) che l'importanza nel seguire, da parte dei pazienti, appropriati schemi dietetici, da integrare eventualmente con l'assunzione di specifici ceppi probiotici (come indicato da medici e biologi nutrizionisti), per il ripristino di uno stato di salute ottimale.

La storia del rapporto dell'uomo con gli animali domestici risale a tanto tempo fa, quando entrambi scoprono quanto vantaggiosa possa essere la loro amicizia. Oggi essi fanno parte della vita di tante persone, diventando spesso compagni inseparabili dei loro proprietari, in grado anche di esprimere, nei confronti di persone affette da varie patologie, un sussidio terapeutico (pet therapy), che migliora la loro qualità di vita. A volte però questo rapporto così stretto può trasformarsi in un problema e l'articolo del dottor Liccardi, in collaborazione con il dottor Calzetta e la dottoressa Rogliani, lo affronta in maniera approfondita. Ci riferiamo all'allergia agli animali domestici, in particolare verso i gatti ed i cani. Gli autori descrivono i diversi aspetti della sensibilizzazione allergica come le componenti biologiche (peli, scaglie di pelle morta, saliva, urina) e quelle proteiche (allergeni) implicate nel fenomeno, le difficoltà di tipo emotivo ed affettivo nell'allontanarli dall'ambiente domestico, la permanenza degli allergeni nell'aero-ambiente anche dopo il loro allontanamento e al contrario l'effetto protettivo espresso nei bambini quando questi ultimi sono esposti a loro precocemente, la presunta esistenza di animali ipoallergici, il ruolo della diagnosi e le difficoltà nell'impiego della immunoterapia specifica. Molto interessante la puntualizzazione sulla componente del cane Can f5, un allergene prostatico presente nei cani maschi, e le sue implicazioni in termini diagnostici, terapeutici e sociali.



Esposoma: un concetto innovativo sui fattori ambientali che possono influenzare lo sviluppo delle malattie allergiche.

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 1: 4-15

LA "PANDEMIA ALLERGICA"

Nelle ultime decadi la prevalenza delle malattie allergiche è aumentata in tutto il mondo, soprattutto nei Paesi con stile di vita occidentale, dove il fenomeno ha assunto le dimensioni di una vera e propria "pandemia" allergica. Secondo i più ampi studi epidemiologici si stima che una percentuale assai variabile (dal 5 al 40%) della popolazione mondiale sia affetta da rinite allergica, con un'alta prevalenza nei paesi dell'emisfero boreale (23-30% in Europa e 30% negli USA). Lo studio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) ha dimostrato a livello globale che la più bassa prevalenza di rinite allergica nella popolazione pediatrica è osservabile nei Paesi a medio-basso reddito, particolarmente in Africa e America Latina. La fase III dello stesso studio ha in seguito dimostrato che nei 10 anni a cavallo tra

la fine del '900 e l'inizio del nuovo millennio la prevalenza di rinite allergica è sensibilmente aumentata quasi ovunque nel mondo. Per quanto riguarda l'asma bronchiale, lo stesso studio ha rilevato che la prevalenza di sintomi correlabili ad asma si attesta al 14% della popolazione globale di età compresa tra i 13 e i 14 anni e dati simili sono emersi per la fascia pediatrica tra i 6 e i 7 anni. La prevalenza di wheezing è risultata molto variabile nei diversi Paesi del mondo, con un picco di prevalenza (>20%) nell'America Latina e nelle regioni a lingua inglese dell'Eurasia, dell'Europa e del Nord America mentre la prevalenza più bassa (<5%) è stata registrata nell'India subcontinentale, nell'Asia del Pacifico e nell'Est-mediterraneo. Alla conclusione della sua terza fase, lo studio ISAAC ha mostrato come dal 1993 al 2003 la prevalenza dei sintomi asmatiformi sia aumentata in molti Paesi del mondo,

Benedetta Biagioni¹, Gennaro D'Amato²,
Isabella Annesi-Maesano^{3,4}
e Lorenzo Cecchi^{5,6}

1. Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze, Italia;
2. Coordinatore del WAO Committee su Aerobiology, Climate change and Biodiversity;
3. Dipartimento Malattie Allergiche Respiratorie Istituto Pierre Louis di Epidemiologia e Sanità Pubblica, INSERM; 4. UPMC, Saint-Antoine Medical School, Università La Sorbona, Parigi, Francia;
5. Centro di Bioclimatologia, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia;
6. SOS Allergia e Immunologia Clinica, USL Toscana Centro, Prato, Italia.

specialmente in quelli a basso e medio reddito, nei quali l'asma bronchiale della popolazione pediatrica si è mostrata oltretutto più severa (1,2). Secondo i più recenti dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attualmente nel mondo quasi 300 milioni di persone soffrono di asma bronchiale, oltre 300 milioni di rinite allergica ed è stimato che circa la metà della popolazione mondiale sarà affetta da una qualche allergopatia entro il 2050 (3).

IL RUOLO DEI FATTORI AMBIENTALI: IL CONCETTO DI ESPOSOMA

E'ormai noto che le malattie allergiche sono il risultato dell'azione di fattori ambientali in soggetti geneticamente predisposti a questo tipo di patologie. Il panorama dei geni associati ad asma,



RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Esposoma, Ambiente • Cambiamento climatico • Inquinamento • Pollini • Allergeni
- Microbioma • Biodiversità • Status socio-economico • Stile di vita

Le malattie allergiche sono il risultato delle interazioni tra molteplici fattori genetici e ambientali e soltanto i recenti cambiamenti ambientali possono spiegare l'incremento delle malattie atopiche e dell'asma osservato nelle ultime decadi. Il concetto di esposoma racchiude la totalità dei fattori di esposizione ambientali esterni specifici e aspecifici ai quali un determinato soggetto è sottoposto dal concepimento in poi e le conseguenze di tali esposizioni a livello cellulare e di organo (esposoma interno). Lo studio dell'esposoma potrebbe contribuire significativamente alla comprensione dell'instaurazione, dello sviluppo e dell'esacerbazione delle malattie allergiche. Il cambiamento climatico è strettamente legato all'inquinamento atmosferico e ne è causa a sua volta, così come determina l'aumento di biocontaminanti, dei quali fanno parte gli allergeni, a loro volta responsabili dell'aumento in frequenza e in severità delle malattie allergiche. Un numero crescente di evidenze scientifiche conferma che gli agenti inquinanti atmosferici interagiscono con gli aeroallergeni aumentando il rischio di sensibilizzazione atopica e di insorgenza e sviluppo di allergopatia in soggetti sensibilizzati. Anche i fattori socioeconomici e lo stile di vita sono aspetti cruciali nello sviluppo dell'esposoma esterno e nell'identificazione di individui a rischio. E' ormai riconosciuto che un ambiente rurale e uno stile di vita agricolo siano fattori protettivi contro lo sviluppo di malattie allergiche. L'ipotesi della biodiversità afferma che il contatto con la natura arricchisce il microbioma umano e promuove il corretto equilibrio del sistema immunitario, proteggendo dallo sviluppo di allergie e disordini infiammatori; al contrario la perdita di biodiversità in termini di piante, animali e microorganismi determina fenomeni di immunodisregolazione e infiammazione cronica con conseguente aumento di malattie croniche, tra le quali le malattie allergiche

dermatite atopica, rinite allergica e allergia alimentare è ormai vasto e in espansione, tuttavia la sola presenza di fattori genetici predisponenti non può fornire una spiegazione al trend di aumento di asma e atopia, che è invece verosimilmente dovuto all'influenza di fattori esterni e al radicale cambiamento subito dall'ambiente nell'ultimo secolo. L'interazione fra ambiente esterno e fattori intrinseci dell'ospite è da tempo oggetto di studio, al fine di comprendere in che modo l'ambiente sia capace di modulare il sistema immunitario verso un pathway di tipo Th2, ovvero verso la risposta immunologica di tipo allergico. Sappiamo che i fattori in causa possono essere sia outdoor (dovuti all'esposizione all'ambiente esterno) sia indoor (dovuti all'esposizione all'ambiente domestico e/o lavorativo). Dagli studi finora condotti è emerso che l'età in cui l'esposizione ambientale agisce sull'ospite e la durata di tale esposizione sono di assoluta importanza nella promozione dell'atopia. La risposta individuale ai diversi fattori di esposizione ambientale dipende sia dal background genetico, che da fattori epigenetici, che da altri fattori individuali attualmente non meglio caratterizzabili. Tutte queste variabili concorrono nella determinazione della patologia allergica, dall'instaurazione del processo patogenetico, all'inizio dei sintomi, alla severità di questi e all'andamento della malattia nel tempo(4).

Il termine "Esposoma" è stato proposto per individuare l'insieme degli stimoli (ambientali e non) cui un organismo è esposto dal concepimento e per tutto il corso della sua vita. L'esposoma può es-

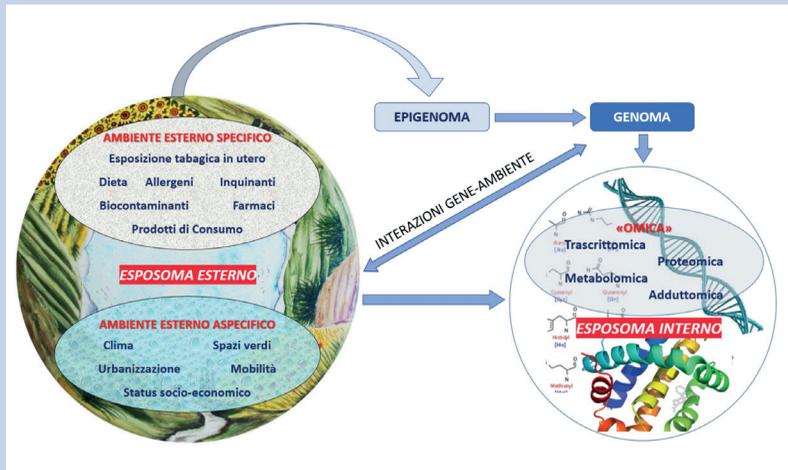
sere diviso in 3 ampi domini: il dominio "esterno, specifico", il dominio "esterno, aspecifico", il dominio "interno". Il dominio esterno specifico comprende l'esposizione individuale a fattori ambientali esterni ben determinati, quali agenti chimici, biologici, occupazionali e inerenti allo stile di vita, come la dieta, l'utilizzo di farmaci e di prodotti di consumo. Il dominio esterno aspecifico comprende invece i fattori ambientali più generici quali il clima, la biodiversità e i fattori socioeconomici. Questi

due domini esterni sono ovviamente strettamente interconnessi e possono largamente sovrapporsi tra loro. Il dominio interno è invece specifico per ogni individuo e include i processi biochimici che avvengono all'interno dell'organismo stesso, quali ad esempio i processi metabolici/flogistici, dipendenti da età, sesso, stato di salute, morfologia e fattori genetici, valutabili ad esempio attraverso la misurazione di metaboliti, proteine, mediatori e tramite l'applicazione degli strumenti attualmente disponibili per



Figura 1

Interazioni tra esposoma esterno specifico e aspecifico- ed esposoma interno



Tratto da: Cecchi, D'Amato, Annesi Maesano, *J Allergy Clin Immunol.* 2018⁵

lo studio delle branche della cosiddetta "omica" (genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica ecc). Questi domini sono tra loro connessi attraverso complessi meccanismi di interazione, in quanto l'esposoma esterno appare in grado di influenzare quello interno sia direttamente che tramite l'induzione di alterazioni epigenetiche (Figura 1).

Insieme alla componente genetica, l'esposoma contribuisce allo sviluppo di tutte le malattie croniche, non solo di quelle allergiche; è dunque chiaro che una sua profonda comprensione potrebbe portare non solo a nuove scoperte patofisiologiche ma anche e soprattutto alla definizione di nuove strategie di prevenzione (5).

L'esposoma agisce sull'individuo dall'epoca perinatale e durante tutto il corso

della vita in diversi momenti e attraverso diverse fonti ambientali, come schematizzato in Figura 2.

Seguendo lo schema proposto (6) possiamo notare che l'esposizione ambientale a cui l'organismo è sottoposto nell'arco della sua esistenza può essere suddivisa in: 1) l'esposizione ambientale nei primi anni di vita, che riveste un ruolo di assoluta importanza, 2) altri fattori che durante tutto il corso della vita si sommano nel tempo aumentando quindi in modo lineare ed età dipendente, 3) l'esposizione occupazionale nella fascia temporale corrispondente dell'età lavorativa, 4) un livello basale di esposizione ambientale cronica, 5) tutti quei fattori di esposizione individuale di breve durata e variabile intensità dipendenti dallo stile di vita individuale, quali l'aumento

o il calo ponderale, la dieta, l'esercizio fisico, l'esposizione all'inquinamento atmosferico, il microbioma dell'ospite, i cambiamenti di habitat.

ESPOSOMA ESTERNO SPECIFICO: AGENTI INQUINANTI E ALLERGENI

La presenza di allergeni e inquinanti atmosferici rappresenta un fattore di rischio per la patologia allergica ormai ben noto ed è stato inoltre dimostrato che alcuni di questi agenti non solo causano un peggioramento dei sintomi di malattia ma possono determinare l'insorgenza della malattia stessa. Gli agenti inquinanti sono sicuramente tra i fattori maggiormente implicati nell'aumento della prevalenza di atopia ed asma degli ultimi decenni e la loro produzione riconosce sia fonti naturali che artificiali. Tra questi quelli di maggior rilievo sono il diossido di azoto (NO₂), l'ozono (O₃), i composti organici volatili (COV), dei quali fanno parte i composti organici associati a materiale particolato (POM). Vari studi hanno dimostrato come l'esposizione al cosiddetto PM_{2,5} (particolato fine con diametro inferiore a 2,5 µm), al materiale particolato di diametro inferiore a 10 µm, al diossido di azoto e all'ozono determini riacacerbazioni di malattia asmatica, aumentato ricorso alla terapia medica e peggioramento della dermatite atopica (7,8) Molti studi hanno inoltre messo in relazione l'esposizione agli agenti inquinanti con l'insorgenza di asma bronchiale, specialmente per quanto riguarda l'inquinamento



atmosferico da traffico veicolare che secondo le più recenti review si correla ad asma, a malattie atopiche e a sensibilizzazione allergica (9). In particolare, vari studi hanno finora dimostrato un'associazione consistente tra esposizione a PM2.5 e sensibilizzazione allergica. Il meccanismo patogenetico alla base di queste evidenze potrebbe essere lo stress ossidativo subito dalla mucosa delle vie respiratorie e il suo conseguente stato di flogosi, rimodellamento e quindi suscettibilità al processo di sensibilizzazione (7). Come accennato, gli agenti inquinanti rappresentano dei fattori di rischio non solo per le patologie respiratorie ma anche per quelle cutanee come la derma-

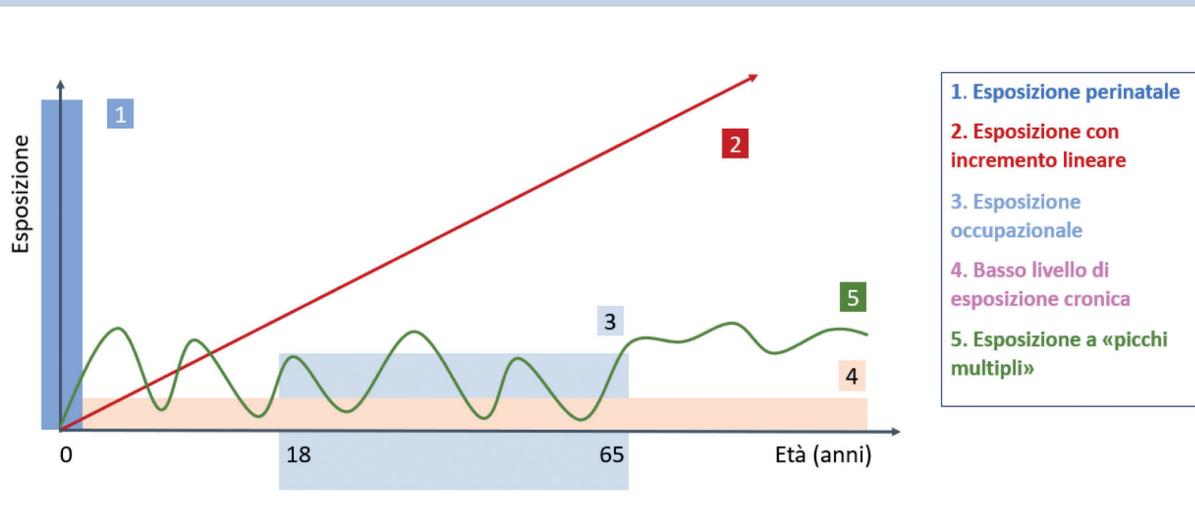
tite atopica, la cui insorgenza in base ai dati disponibili in letteratura è correlabile all'esposizione a molti inquinanti quali il fumo di sigaretta, i composti organici volatili, la formaldeide, il toluene, il diossido di azoto e il particolato. Anche in questo caso il meccanismo sottostante sembrerebbe essere dovuto allo stress ossidativo che, inducendo danno epiteliale, inficerebbe l'integrità di barriera (11). Recentemente è stato dibattuto anche il possibile ruolo dei cosiddetti nano-materiali, ovvero materiali con almeno una dimensione inferiore a 100 nm, tra i quali vanno incluse le particelle ultrafini. I nano-materiali infatti, date le caratteristiche sia chimiche che

fisiche, sono dotati di un rischio potenziale elevato di indurre malattia. Tuttavia in letteratura non sono ancora presenti dati sufficienti per poter dedurre chiare conclusioni in merito. Infine i composti chimici di largo uso industriale come ad esempio gli ftalati, comunemente usati nella plastificazione, hanno dimostrato un ruolo favorente asma e allergie (11). In generale tutti gli agenti inquinanti sopra riportati hanno mostrato questi effetti anche a basse concentrazioni atmosferiche, talvolta anche sotto i livelli di qualità standard dell'aria ed hanno mostrato un ruolo prevalente nei soggetti già predisposti ad atopia (12). Il ruolo dell'esposizione ad aeroallerge-



Figura 2

Le diverse esposizioni ambientali nel corso della vita dell'uomo.



1) Esposizione perinatale; 2) Esposizione tempo-dipendente, con andamento lineare all'aumentare dell'età; 3) Esposizione occupazionale
4) Livello basale di esposizione cronica 5) Picchi multipli di esposizione per esposizioni intermittenti e variabili.

Modificato da: Agache I et al, Allergy 2019⁶



ni nel determinare sia le esacerbazioni che lo sviluppo della malattia allergica è ampiamente riconosciuto da molto tempo, tuttavia i meccanismi di interazione tra esposizione alla fonte allergenica, sensibilizzazione e comparsa di allergia conclamata sono molto più complessi di quanto si pensasse precedentemente. Infatti in questi processi entrano in gioco non solo la presenza degli allergeni nell'ambiente ma molti altri fattori, quali il momento in cui avviene il contatto, la sua durata, il grado di sensibilizzazione allergica dell'individuo ecc. Per quanto riguarda gli allergeni pollinici è ben chiara l'associazione tra esposizione e riacutizzazioni di rinite e asma allergico, tuttavia il loro ruolo nel determinare l'instaurarsi della patologia è controverso e ancora dibattuto. Dagli studi finora condotti sembra che diversi pattern di sensibilizzazione determinino effetti differenti sul rischio di sviluppo di malattie atopiche, tuttavia l'eterogeneità degli studi in termini di allergeni testati è un fattore che rende molto difficile il raggiungimento di una corretta sintesi dei dati. L'esposizione ad aeroallergeni sembra essere particolarmente efficace nel determinare la sensibilizzazione quando avviene precocemente e ad alte concentrazioni, come dimostrato nel recente studio giapponese di Urishima e collaboratori. In questo studio gli Autori hanno dimostrato che la pollinosi causata dalla esposizione al polline di cedro giapponese (*Cryptomeria japonica*) è aumentata vertiginosamente (di 3-4 volte negli ultimi 30 anni) dopo la politica di afforestazione di questa pianta arborea avvenuta a Tokyo dal 1970.

La gravità dei sintomi e il valore di IgE specifiche verso gli antigeni pollinici del cedro giapponese sono risultate decisamente maggiori nel gruppo nato dopo il 1973 rispetto ai soggetti più anziani e con un rischio maggiore per i nati a marzo, evidenziando quindi una chiara relazione con l'esposizione pollinica nel periodo perinatale e nei primissimi mesi di vita (13). Per quanto riguarda gli allergeni indoor è da considerare che negli ultimi decenni il tasso di umidità degli ambienti interni è aumentato in virtù dei crescenti casi di inondazione in varie aree il mondo e per l'utilizzo sempre più diffuso del riscaldamento e di elettricità. Questo fa sì che la contaminazione degli ambienti interni da parte di specie fungine sia assai frequente. Le spore di muffa, grazie alle loro piccole dimensioni (1-20 μm di diametro), possono facilmente arrivare alle piccole vie dell'albero bronchiale. Di fatti, l'esposizione ad ambienti umidi e alle spore fungine è già stata messa in relazione con un'aumentata frequenza di riacutizzazioni di asma e malattie allergiche in diversi studi (14). I risultati dello studio BAMSE su coorti di bambini svedesi seguiti dalla nascita all'adolescenza, ha dimostrato come l'esposizione a umidità e muffe durante l'infanzia si associ a un maggior rischio di sviluppo di asma e allergie all'età di 16 anni (15). Risultati analoghi sono stati rilevati dal gruppo di Tham che ha dimostrato come l'esposizione a spore di diverse specie fungine (*Alternaria*, *Lep-tosphaeria*, *Coprinus*, *Drechslera* ecc) si associ a gravi riacutizzazioni asmatiche in popolazioni pediatriche e di adolescenti, a prescindere dalla sensibilizza-

zione a questi antigeni fungini (16). Tra gli allergeni indoor un ruolo chiave nella promozione delle malattie allergiche e in particolare dell'asma bronchiale è sicuramente rivestito dagli allergeni degli acari della polvere. E' stato infatti dimostrato che una sensibilizzazione precoce (prima dei 5 anni di età) a Der p 1, Der f1 e il Der p 2, alcuni degli allergeni maggiori del *Dermatophagoides Pteronissinus* (DP) e del *Dermatophagoides Farinae* (DF), sia un fattore di rischio per lo sviluppo di asma in età scolare e che nei bambini asmatici allergici all'acaro della polvere la presenza di una sensibilizzazione a multipli allergeni del DP è più frequente in confronto a quanto si può rilevare tra i bambini allergici agli acari non asmatici (17).

ESPOSOMA ESTERNO ASPECIFICO: IL RUOLO DEL CAMBIAMENTO CLIMATICO

Tra i fattori che fanno parte dell'esposoma esterno aspecifico il clima riveste sicuramente un ruolo chiave nell'influenzare le malattie allergiche, in quanto può agire sui fattori di rischio sia direttamente che indirettamente. Il cambiamento climatico ha determinato infatti sia un'incrementata produzione di aeroallergeni e di inquinanti, sia l'aumento della loro concentrazione atmosferica, sia, infine, la loro diffusione geografica. Grazie all'analisi dei dati del National Health Interview Survey raccolti in USA tra il 1997 e il 2013, incrociati con i dati della World Meteorological Organization inerenti alle cosiddette ondate di calore (definite come un periodo di



almeno 5 giorni con temperatura massima superiore ai 25 °C di cui almeno 3 giorni con temperatura superiore a 30 °C), è stato possibile correlare per la prima volta in modo incontrovertibile la presenza di ondate di calore, soprattutto quelle primaverili, con la comparsa di sintomi di rinocongiuntivite allergica (18). Nonostante alcuni dati evidenzino che il cambiamento climatico rivesta un ruolo anche nell'induzione dell'allergia, la complessità dei meccanismi attraverso il quale il clima esercita la sua influenza sui fattori ambientali locali è tale da rendere molto difficile l'attribuzione di un ruolo eziologico proprio ed autonomo al clima nel determinare la malattia allergica. E' infatti risaputo che il cambiamento climatico e l'inquinamento atmosferico si influenzano reciprocamente; basti pensare che molti degli inquinanti atmosferici sono gas serra, ovvero gas che riescono a trattenere la radiazione infrarossa emessa dalla superficie terrestre, dall'atmosfera e dalle nuvole generando il noto effetto serra. Inoltre, come è ormai tristemente noto, è previsto che in futuro il riscaldamento globale porterà a episodi sempre più prolungati di picchi di concentrazione di ozono negli ambienti urbani, che le concentrazioni atmosferiche di inquinanti aumenteranno nelle zone industrializzate e soggette a traffico veicolare, che i livelli di particolato atmosferico aumenteranno a seguito della desertificazione e degli incendi e che i livelli del mare saliranno. Appare quindi chiaro che il cambiamento climatico influenzerà sempre più profondamente l'ambiente esterno cui siamo esposti, in tutti suoi aspetti (19). Va infi-

ne sottolineato che non solo l'ambiente esterno ma anche quello indoor subisce l'influenza del cambiamento climatico, in quanto l'aumento della concentrazione di inquinanti atmosferici, che come abbiamo detto è strettamente correlato al clima, si ripercuote a sua volta negli ambienti interni in termini di aumentate concentrazioni di particelle ultrafini e di composti organici volatili (5).

CONNESSIONI TRA ESPOSOMA ESTERNO ASPECIFICO E SPECIFICO: I DETERMINANTI DELL'ALLERGENICITÀ

La temperatura rappresenta un fattore chiave nella determinazione della distribuzione della flora e nella sua diversificazione, conseguentemente influenza in modo molto rilevante sia la distribuzione geografica degli allergeni pollinici che la loro concentrazione atmosferica. L'aumento dell'anidride carbonica a livello atmosferico fornisce inoltre un'aumentata disponibilità di carbonio, substrato per la fotosintesi, la produzione di biomassa e la crescita delle piante. L'effetto dell'esposizione a diversi livelli atmosferici di anidride carbonica sulla crescita e la fioritura delle piante è stato studiato specialmente sull'ambrosia; il gruppo di Rogers ha valutato infatti la crescita di questa pianta a tre latitudini diverse e a diversi livelli di CO₂, rilevando che le piante coltivate nelle zone più settentrionali presentavano un periodo di fioritura più precoce e più duraturo e che tale effetto era significativamente più evidente nelle aree a maggior concentrazione di anidride carbonica atmosferica

(20). Studi condotti utilizzando i dati ottenuti dall'impiego delle pollen trap (dispositivi per il campionamento dei pollini e delle spore aerodiffuse) hanno rilevato l'aumento della concentrazione del polline di Ambrosia in alcune aree europee senza un preciso gradiente e con variazioni locali non trascurabili ed hanno inoltre dimostrato un trend di aumento della conta pollinica per diversi alberi quali Betulla, Quercia e Olivo, per i quali è stato rilevato anche un periodo di fioritura più precoce e conseguentemente una durata di diffusione pollinica più duratura rispetto al passato (21, 22). Anche gli studi sul polline di Graminacee, sebbene molto eterogenei e influenzati da diversi fattori ambientali, mostrano un generale trend verso una fioritura precoce, anch'essa probabilmente legata all'aumento della temperatura e dei livelli di CO₂ (23). Un trend di crescita in aumento è stato osservato non solo per il mondo vegetale ma anche per le specie fungine (*Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium oxysporum* e *Epicoccum purpurascens*); tuttavia questa osservazione non si è accompagnata a quella di un'aumentata produzione di spore fungine, è stata anzi osservata una ridotta produzione di spore in relazione alle alte temperature (24). Attualmente i dati più consistenti sugli effetti dell'aumento di temperatura e anidride carbonica sulla distribuzione, produzione e diffusione pollinica derivano dal progetto HIALINE (European Union-funded Health Impacts of Airborne Allergen Information Network), attraverso il quale sono state re-



Tabella 1

Effetti degli inquinanti atmosferici e dell'aumento della temperatura sull'allergenicità e sulla fioritura precoce degli aeroallergeni (pollini e spore di *Aspergillo*).

	Polline/muffa	CO ₂	O ₃	NO ₂	Temperatura
Allergenicità	Betulla	↑	↑	↑	
	Ambrosia	↔		↑	
	Carpino			↑	
	Quercia			↑	
	Platano	↔		↑	
	<i>Aspergillo fumigatus</i>			↑	
	Fioritura precoce	Graminacee	↑		
Betulla					↑
Quercia					↑
Olivo					↑

↑ aumentata ↔ invariata

Modificata da: Cecchi, D'Amato, and Annesi-Maesano, *J Allergy Clin Immunol*. 2018⁵

gistrate sia le concentrazioni giornaliere polliniche che il contenuto allergenico giornaliero in allergeni maggiori, rispettivamente di Graminacee (Phl p 5), Olivo (Ol e 1) e Betulla (Bet v 1) (25). E' infatti di particolare importanza sottolineare che la conta pollinica non equivale alla "potenza" allergenica pollinica (pollen allergenic potency), ovvero alla quantità di allergene maggiore contenuto nel polline stesso. La cosiddetta pollen allergenic potency può infatti variare in base al luogo geografico di fioritura e alla specifica stagione pollinica; vi può essere una variabilità considerevole anche all'interno di una stessa stagio-

ne pollinica e tale variabilità è pianta-specifica (26). I risultati degli studi che hanno indagato l'influenza di temperatura e agenti inquinanti sugli allergeni condotti tra il 2014 e il 2018, sono stati raccolti e riassunti nella review di Cecchi, D'Amato e Annesi-Maesano (5), come riportato nella Tabella 1.

Un altro fattore che influenza sostanzialmente la capacità dell'allergene di indurre sensibilizzazione risiede nella sua dimensione e nel suo carrier. La biodisponibilità degli aeroallergeni potrebbe essere decisamente aumentata dall'umidità, come dimostrato dall'esempio limite della thunderstorm asma. Infatti,

durante la cosiddetta asma da temporale, le condizioni climatiche violente determinano la rottura delle particelle polliniche in subparticelle che condensando con l'umidità possono formare un bioaerosol costituito da droplet (goccioline) di dimensioni inferiori a 5 µm e contenenti allergeni, i quali possono così penetrare in profondità nelle vie aeree determinando facilmente broncocostrizione nei soggetti allergici (27). La capacità di un determinato allergene di indurre infiammazione e sensibilizzazione allergica non è esclusivamente dovuta alle caratteristiche intrinseche dell'allergene stesso ma talvolta anche alle sostanze in cui la fonte allergica è dispersa. Questo è il caso sia degli allergeni dell'acaro della polvere, in quanto questi animali vivono in un milieu ricco di batteri e sostanze adiuvanti in grado di promuovere la risposta infiammatoria, sia sorprendentemente in presenza di alcuni pollini, e nello specifico dell'Artemisia. Un affascinante studio pubblicato recentemente da Oteros et al. ha infatti dimostrato che oltre la metà dei livelli di endotossina aerodispersa si trova in forma di materiale particolato di grandi dimensioni e che i suoi livelli sono particolarmente alti nei mesi estivi, ovvero nello stesso periodo di pollinazione dell'Artemisia. Analizzando il polline di Artemisia di oltre 100 stazioni aerobiologiche europee è emerso che questo polline presenta elevati livelli di LPS, la cui nota azione infiammatoria conferisce probabilmente a questa fonte allergenica una particolare capacità di indurre sensibilizzazione (28). Infine vari studi sperimentali hanno dimo-stra-



to che l'ozono, il diossido di azoto e le emissioni di particolato di diesel hanno la capacità di aumentare la permeabilità dell'epitelio bronchiale e di ridurre la clearance mucociliare, facilitando la permanenza degli allergeni e degli agenti irritanti a livello dell'epitelio e permettendo il loro ingresso a livello della sottomucosa, così da facilitare l'incontro tra antigene e cellule immunitarie e l'innescamento della risposta allergica (29).

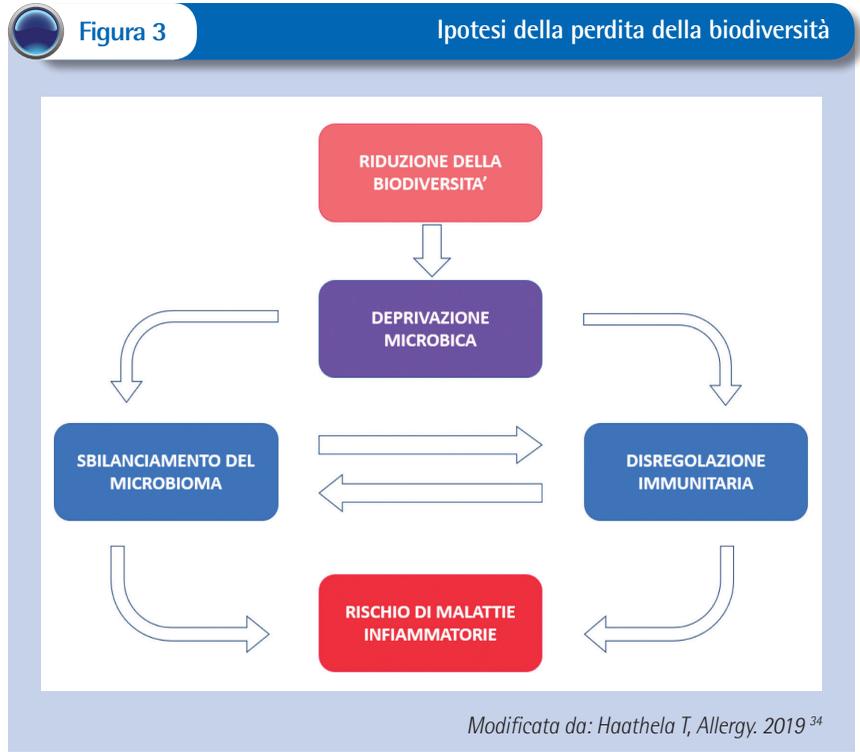
CONNESSIONI TRA ESPOSIZIONE ESTERNO E INTERNO: DALL'IPOTESI IGIENICA ALLA PERDITA DELLA BIODIVERSITÀ

Nel 1989 Strachan pubblicò un articolo sul British Medical Journal che segnò la nascita dell' "ipotesi igienica", un'importante teoria alla base di molti studi successivi in ambito allergo-immunologico e nella ricerca sulle malattie infiammatorie croniche. Strachan aveva infatti osservato che alcune malattie allergiche, quali la cosiddetta "febbre da fieno" e l'eczema, erano meno frequenti nei bambini provenienti da famiglie numerose, presumibilmente esposti a un numero maggiore di agenti infettivi tramite il contatto coi fratelli, rispetto a quanto accadeva invece a bambini che erano figli unici. Da questa osservazione era stata estrapolata l'ipotesi che l'esposizione in età infantile a determinati microrganismi contribuiva al corretto sviluppo del sistema immunitario ed avesse dunque un ruolo protettivo nei confronti delle malattie atopiche (30). Tale ipotesi è stata poi modificata

dalla "old friends hypothesis" proposta nel 2003 da Rook, il quale attribuì un ruolo protettivo all'interazione uomo-microrganismi, non nell'ambito delle infezioni infantili o delle attuali comuni infezioni, i cui agenti patogeni hanno meno di 10.000 anni, bensì a microbi presenti in età Paleolitica, quando il sistema immunitario umano era ancora in corso di evoluzione. Tali microbi si sarebbero co-evoluti col sistema immunitario dei mammiferi e quindi secondo questa teoria il corretto funzionamento del sistema immunitario umano sarebbe strettamente dipendente dalla presenza di questi antichi microrganismi (31). Un'ulteriore evoluzione di queste ipotesi

è rappresentata dalla teoria della "Diversità Microbica", proposta da Matricardi e poi sviluppata da von Hertzen, secondo la quale è la varietà dei microbi a livello muco-cutaneo, piuttosto che la presenza di microrganismi specifici, a determinare il corretto sviluppo del sistema immunitario e la capacità di quest'ultimo di attuare la risposta immunitaria contro gli organismi patogeni e di spingerla quando non necessaria (32, 33).

La biodiversità, o diversità biologica, è stata definita nell'ambito della Conferenza dell'ONU su ambiente e sviluppo tenutasi a Rio de Janeiro nel 1992 (art. 2 della Convenzione sulla diversità biologica) come "ogni tipo di variabilità tra gli





organismi viventi, compresi, tra gli altri, gli ecosistemi terrestri, marini e altri acquatici e i complessi ecologici di cui essi sono parte; essa comprende la diversità entro specie, tra specie e tra ecosistemi". L'idea che la perdita di biodiversità fosse alla base dell'immuno-disregolazione, e quindi strettamente correlata all'aumento delle malattie infiammatorie croniche delle ultime decadi, è stata introdotta nel 2011 dal gruppo di Von Hertzen (33). Questi Autori hanno ipotizzato infatti che la riduzione della biodiversità rappresenti la causa unificante dell'aumento delle malattie allergiche e delle cosiddette non-communicable disease (NCD) in genere (Figura 3).

Secondo questa teoria il contatto con la natura arricchisce il microbioma umano promuovendo il corretto funzionamento del sistema immunitario e permettendo la tolleranza immunologica. La biodiversità del microbiota esterno (presente nel suolo, nelle acque, nelle piante e negli animali) così come la varietà e alla qualità del microbiota "interno" (presente a livello cutaneo, respiratorio e intestinale) sono strettamente connesse tra loro, in quanto il microbiota interno che abita il nostro organismo è continuamente colonizzato da quello esterno. L'impoverimento della biodiversità in termini di flora, fauna, microrganismi ambientali determinerebbe dunque un progressivo depauperamento della varietà microbica con la quale l'organismo umano viene in contatto, risultando in uno stimolo microbico insufficiente a promuovere la giusta attivazione delle vie immunoregolatorie. Il conseguente stato di immu-

no-disregolazione sarebbe caratterizzato da una consistente riduzione dei livelli basali di fattori anti-infiammatori e dal perpetrarsi di un milieu infiammatorio, nel quale sarebbe agevolata la crescita e la sopravvivenza dei soli batteri del microbioma muco-cutaneo resistenti ai mediatori dell'infiammazione, innescando così un circolo vizioso (33, 34). Questa teoria è stata poi supportata da dati consistenti di studi successivi in ambito allergologico. Un primo esempio è rappresentato dal fatto che il microbiota cutaneo di soggetti sani è caratterizzato da un'alta diversità microbica rispetto a quello di soggetti affetti da eczema, nei quali durante la fase acuta di malattia si rileva tipicamente un'invasione opportunistica da parte di *Staphylococcus aureus* (35). Una straordinaria opportunità di studio dell'influenza dell'ambiente nello sviluppo di allergia e asma ci è stata offerta dalle popolazioni finlandese e careliana, che condividono un comune background genetico ma che hanno sviluppato caratteristiche socio-economiche molto diverse tra loro dopo la Seconda guerra Mondiale. Infatti, mentre la Finlandia andava incontro all'urbanizzazione, la popolazione russa della Repubblica di Carelia ha mantenuto uno stile di vita prevalentemente agricolo. Le coorti di adulti nati negli anni '40 e valutati tramite skin prick test hanno dimostrato livelli di sensibilizzazione allergica egualmente bassi nelle due popolazioni; in seguito è stato però dimostrato un aumento lineare dei tassi di sensibilizzazione nel gruppo dei finlandesi più giovani mentre i livelli di sensibilizzazione allergica nella popola-

zione russa careliana sono rimasti pressoché invariati nel tempo. Inoltre l'analisi dei tassi di sensibilizzazione allergica in bambini in età scolare effettuata in entrambe queste popolazioni nel 2003 e nuovamente nel 2010-2012, ha dimostrato in entrambe le occasioni che nella popolazione russa pediatrica sia l'allergia a pollini che quella ad arachidi sono praticamente inesistenti, al contrario di quanto è stato rilevato nella popolazione finlandese (36). In seguito a queste osservazioni in Finlandia nel 2008 è stata intrapresa una campagna nazionale decennale con lo scopo di prevenire e combattere le malattie allergiche. Il cosiddetto "Finnish Allergy Programme" si è sviluppato su degli obiettivi chiave quali: promozione della salute, rafforzamento della tolleranza, evitamento degli allergeni solo quando strettamente necessario, diagnosi e trattamento precoce delle allergopatie più severe, prevenzione delle esacerbazioni, miglioramento della qualità dell'aria, stop al fumo (37). I consigli pratici del programma sono riassunti nella tabella 2 (Tabella 2).

I risultati a medio termine hanno avvalorato l'efficacia del programma in quanto l'impatto di asma e allergie è in riduzione in termini di numero di diete per soggetti allergici, numero di gravi riacutizzazioni asmatiche e costi complessivi (38).

E' ormai noto da numerosi studi che l'esposizione all'ambiente rurale (di fattoria, in particolare) rappresenta un fattore protettivo verso lo sviluppo di atopia. Questo effetto è con buona probabilità determinato dalle caratteristiche del microbiota ambientale proprio dell'am-



biente rurale, anche se le interazioni tra microrganismi ambientali, microbioma umano e sistema immunitario non sono ancora note. Un interessante studio del 2018 ha utilizzato dei modelli canini per approfondire questo aspetto, optando per approccio intermedio tra lo studio diretto dell'uomo e il modello murino di laboratorio (39). Dallo studio è emerso che il microbiota cutaneo riflette sia l'ambiente che lo stile di vita del cane e lo stesso vale per la presenza di allergopatie in questi animali da compagnia, che nello studio sono risultate assai più frequenti nei cani che vivono in città, all'interno di nuclei familiari di una sola persona e in assenza di altri animali domestici. Questo studio ha inoltre dimostrato che il microbiota cutaneo del cane "urbano" ricalca quello del padrone, mentre il cane che vive in ambiente rurale presenta una flora microbica più variegata. Da questi risultati si può evincere che lo studio del microbioma cutaneo è un possibile indicatore dell'esposizione microbica ambientale e che sia l'ambiente che lo stile di vita concorrono alla sua composizione e, forse come conseguenza diretta, allo sviluppo di allergie. Altri dati molto rilevanti su questo tema sono emersi dal progetto URECA (Urban Environment and Childhood Asthma), svolto in USA su 422 bambini seguiti per 7 anni. Questo studio ha esaminato approfonditamente i fattori di rischio ambientali interni ed esterni ai quali questi bambini sono stati esposti nel tempo. L'analisi dei dati ha confermato alcuni fattori di rischio già noti, quali il fumo passivo, le frequenti infezioni virali respiratorie entro i 3 anni



Tabella 2

Consigli pratici di prevenzione primaria, secondaria e terziaria del Finnish Allergy Program

PREVENZIONE PRIMARIA

- Incoraggiare l'allattamento materno con introduzione dei cibi solidi dal 4-6° mese di vita
- Non evitare l'esposizione ad allergeni ambientali (alimenti, animali) se non strettamente necessario
- Rafforzare il sistema immunitario incrementando il contatto con la natura (es. eseguire regolare esercizio fisico, adottare una dieta salutare come quella Mediterranea o quella Baltica)
- Evitare l'utilizzo di antibiotici ad eccezione di una reale necessità (la maggior parte dei microrganismi sono utili e favoriscono uno sviluppo corretto dell'immunità)
- Probiotici in cibi fermentati o in altre preparazioni potrebbero equilibrare la funzione immunitaria
- Evitare il fumo (l'esposizione tabagica indiretta per fumo dei genitori aumenta il rischio di sviluppo di asma nei bambini)

PREVENZIONE SECONDARIA E TERZIARIA

- Un regolare esercizio fisico ha effetto anti-infiammatorio
- Una dieta sana ha proprietà anti-infiammatorie (seguire una dieta Mediterranea o Baltica può migliorare il controllo dell'asma)
- Probiotici in cibi fermentati o in altre preparazioni possono avere un effetto anti-infiammatorio
- Le malattie infiammatorie a carico di cute e tratto respiratorio dovrebbero essere trattate tempestivamente ed efficacemente; la terapia di mantenimento deve essere utilizzata e regolata in modo da ottenere un controllo a lungo termine
- Interrompere i sintomi di riesacerbazione in modo proattivo attraverso istruzioni al paziente per il corretto adeguamento della terapia (NdA: all'interno del Finnish Allergy Program sono disponibili in formato elettronico e cartaceo delle guide pensate per il paziente per la corretta autogestione della terapia di 10 condizioni allergiche)
- L'immunoterapia specifica è raccomandata in presenza di sintomatologia severa sotto forma di allergeni come tali nell'allergia alimentare, tablet sublinguali o gocce per allergia a pollini, iniezioni sottocute per numerosi allergeni (antigeni pollinici, derivati di epitelidi di animali, acari della polvere, veleno di imenotteri)
- Il fumo deve essere assolutamente evitato (l'efficacia della terapia per asma e malattie allergiche è ridotta nei fumatori)

Tratto da: Haahtela T, Valovirta E, Bousquet J, Mäkelä M and the Allergy Programme Steering Group Eur Respir J. 2017³⁸



di età e lo stress materno in gestazione. Sorprendentemente è emerso anche che l'esposizione nei primi 3 anni di vita ad alti livelli allergenici di scarafaggio, topo e gatto, precedentemente considerati fattori di rischio per lo sviluppo di allergia, è invece inversamente correlata alla comparsa di asma bronchiale. La presenza di questi allergeni correla con un ambiente domestico ed uno stile di vita in cui è assai probabile un'alta esposizione ad agenti microbici, i quali potrebbero dare una spiegazione a questa osservazione; tuttavia l'analisi dei dati esclude che questo fattore protettivo possa dipendere solo dalla concomitante esposizione microbica ed avvalorare l'ipotesi secondo la quale l'esposizione a questi allergeni di origine animale rappresenti un fattore protettivo indipendente (40).

CONCLUSIONI

Le attuali evidenze scientifiche indicano che una pletora di fattori di rischio ambientali concorrono alla promozione delle malattie allergiche, sottolineando quindi l'importanza del concetto di esposoma e del suo ruolo nell'eziopatogenesi delle malattie allergiche e non solo. Lo studio dei complessi meccanismi di interazione fra ambiente e uomo dovrebbe essere volto a fornire nuove strategie di prevenzione, primariamente in ambito socio-economico e di stile di vita, in quanto più facilmente e più velocemente modificabili. Il concetto di Salute dell'Uomo e Salute del Pianeta stanno andando a sovrapporsi in quanto entrambi dipendenti dalla biodiversità e quindi entrambi indissolubilmente connessi. Tuttavia i dati attualmente disponi-

bili relativi all'impatto della biodiversità sullo stato di salute e sulla promozione delle malattie sono prevalentemente di tipo epidemiologico ed è auspicabile che nel prossimo futuro siano scoperti più rapporti di tipo causa-effetto che ci permettano di fare chiarezza su queste osservazioni. L'effetto protettivo del contatto con la natura appare ormai chiaro, mentre resta ancora da dimostrare se interventi controllati volti a modificare lo stile di vita (privilegiando un ritorno agli spazi verdi, una dieta sana, un uso consapevole dei medicinali ecc) siano davvero efficaci nel ridurre i sintomi di allergia e addirittura nel prevenire la comparsa di malattia allergica. In Finlandia stanno già dando il buon esempio da circa dieci anni ed è auspicabile che anche in altri Paesi Europei, Italia compresa, venga raccolta questa importante sfida.



Bibliografia

1. Björkstén B, et al.-Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies. *Pediatr Allergy Immunol Childhood* 2008;19(2):110-24.
2. Asher MI, et al.-Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional 2006. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
3. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al.-World Allergy Organization. White book on allergy 2011-2012 executive summary. World Health Organization, Geneva, 2012.
4. Murrison LB et al.-Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019 Apr 1;129(4):1504-1515.
5. Cecchi, D'Amato, Annesi Maesano.-External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):846-857
6. Agache I, et al.-Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy* 2019;74:449-463
7. Guarneri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
8. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9
9. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al.-The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy* 2015;70:245-56.
10. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:993-9.
11. Li MC, Chen CH, Guo YL. Phthalate esters and childhood asthma: a systematic review and congener-specific meta-analysis. *Environ Pollut* 2017;229:655-60.
12. Annesi-Maesano I. The air of Europe: where



Bibliografia

- are we going? *Eur Respir Rev* 2017 Dec 6;26(146)
13. Urushima M et al, Japanese cedar pollinosis in Tokyo residents born after massive national afforestation policy. *Allergy* 2018 ;73(12):2395-2397
 14. Williams PB, Barnes CS, Portnoy JM. Environmental Allergens Workgroup. Innate and adaptive immune response to fungal products and allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:386-95
 15. Thacher JD, Gruzieva O, Pershagen G, et al.-Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy* 2017;72:967-74
 16. Tham R, Vicendese D, Dharmage SC, et al.-Associations between outdoor fungal spores and childhood and adolescent asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1140-7.
 17. Posa D, Perna S, Resch Y, et al.-Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:541-9.e8.
 18. Upperman CR, Parker JD, Akinbami LJ, et al.-Exposure to extreme heat events is associated with increased hay fever prevalence among nationally representative sample of US adults: 1997-2013. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:435-41.
 19. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, et al.-Climate change and respiratory disease: European Respiratory Society position statement. *Eur Respir J* 2009;34:295-302.
 20. Stinson KA, Albertine JM, Hancock LMS, et al.-Northern ragweed ecotypes flower earlier and longer in response to elevated CO₂: what are you sneezing at? *Oecologia* 2016;182:587-94.
 21. Zhang Y, Bielory L, Georgopoulos PG. Climate change effect on *Betula* (birch) and *Quercus* (oak) pollen seasons in the United States. *Int J Biometeorol* 2014; 58:909-19.
 22. Garcia-Mozo H, Oteros J, Galan C. Phenological changes in olive (*Olea europaea* L.) reproductive cycle in southern Spain due to climate change. *Ann Agric Environ Med* 2015;22:421-8
 23. Garcia-Mozo H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: a review. *Allergy* 2017;72:1849-58.
 24. Damialis A, Mohammad AB, Halley JM, et al.-Fungi in a changing world: growth rates will be elevated, but spore production may decrease in future climates. *Int J Biometeorol* 2015;59:1157-67
 25. Buters J, Prank M, Sofiev M, et al.-Variation of the group 5 grass pollen allergen content of airborne pollen in relation to geographic location and time in season. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:87-95
 26. Cecchi L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology. *Eur Respir J* 2013;42:898-900
 27. Beggs PJ. Allergen aerosol from pollen-nucleated precipitation: a novel thunderstorm asthma trigger. *Atmosph Environ* 2017;152:455e457
 28. Oteros J, Bartusel E, Alessandrini F, et al.-Artemisia pollen is the main vector for airborne endotoxin. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):369-377.e5.
 29. Schiavoni G, D'Amato G, Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118: 269-75
 30. Strachan, DP. Hayfever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;18;299:1259-60
 31. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(1):5-15
 32. Matricardi PM. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):98-105
 33. von Hertzen L, Hanski I, Haahtela T. Natural immunity. Biodiversity loss and inflammatory diseases are two global megatrends that might be related. *EMBO Rep*. 2011;28;12(11):1089-93
 34. Haahtela T. A biodiversity Hypothesis *Allergy*. 2019;74(8):1445-1456
 35. Salava A, Lauerma A. Role of skin microbiome in atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:33.
 36. Haahtela T, Laatikainen T, Alenius H, et al. Hunt for the origin of allergy comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:891 901.
 37. Haahtela T, von Hertzen L, Mäkelä M, et al.-Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008-2018, time to act and change the course. *Allergy*. 2008;63:634 645.
 38. Haahtela T, Valovirta E, Bousquet J, et al.- Allergy Programme Steering Group The Finnish Allergy Program works. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1700470.
 39. Lethimaki et al, Skin microbiota and allergic symptoms associate with exposure to environmental microbes. *PNAS* 8, 2018 115 (19) 4897-4902
 40. Von Mutius E, Biodiversity: The new kid on the block? *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1215-1216



Orticaria cronica spontanea: a che punto siamo nella comprensione della sua patogenesi?

Riccardo Asero¹, Elena Pinter²

1. Ambulatorio di Allergologia,
Clinica San Carlo,

Paderno Dugnano (MI), Italia

2. UOC Immunologia Clinica, Policlinico
Umberto I, Università di Roma La Sapienza,
Roma, Italia.

Not Allergol 2019; vol. 38: n. 1: 16-20

INTRODUZIONE

L'orticaria cronica spontanea (CSU), caratterizzata dalla comparsa di lesioni pomfoidi associate o meno ad angioedema (Figura 1) per un periodo pari o superiore a 6 settimane, è una patologia tutt'altro che infrequente (si calcola che possa colpire fino all'1% della popolazione generale in qualche momento della vita) che può presentarsi a qualsiasi età.

Abbastanza sorprendentemente, l'andamento nel tempo è variabile da un caso all'altro, con pazienti che possono avere manifestazioni cliniche continue o subcontinue per anni e anni accanto ad altri in cui le lesioni cutanee possono durare solamente per qualche mese per poi sparire definitivamente o magari recidivare a distanza di anni o decenni.

Non vi sono particolari dubbi sul fatto che alla base della CSU ci siano fenomeni infiammatori testimoniati da un quadro istologico caratterizzato da cel-

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Orticaria cronica • Autoreattività • Autoallergia • Autoimmunità • IgE
- Istamina • Coagulazione

Gli ultimi anni sono stati testimoni di notevoli progressi nella comprensione della patogenesi dell'orticaria cronica spontanea. Attraverso l'introduzione del trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-IgE Omalizumab si è chiaramente compreso che orticaria cronica spontanea è un "termine ombrello" che comprende pazienti fenotipicamente simili ma endotipicamente differenti. Questo articolo riassume le nostre attuali conoscenze circa le diverse sfaccettature di questa complessa ma affascinante malattia.

lularità mista (neutrofili, basofili, eosinofili, mastociti, macrofagi) soprattutto perivascolare in sede lesionale (1), e da aumento di markers dell'infiammazione quali PCR e D-dimero (2, 3), particolarmente nelle forme gravi.

Nonostante i basofili possano partecipare attivamente ai meccanismi patogenetici della CSU, come testimoniato dalla basopenia che caratterizza le fasi acute della malattia a causa della migra-

zione di tali cellule in sede interstiziale (4), non vi sono dubbi circa il fatto che la cellula effettrice principale di tale malattia sia il mastocita. Il mastocita sintetizza e rilascia, dietro attivazione, una gran numero di mediatori chimici dell'infiammazione, sia preformati che sintetizzati ad hoc (5), che sono da soli in grado di giustificare ampiamente l'insorgenza delle manifestazioni cliniche che caratterizzano la CSU. Questa, tut-



tavia, è la parte finale della patogenesi della malattia. Cosa determini l'attivazione del mastocita in maniera così ricorrente o continuativa e per periodi di tempo così prolungati è stato oggetto di dibattito per circa 30 anni, e solamente negli ultimi 10 anni grazie all'avvento dei farmaci biologici il quadro d'insieme ha cominciato a chiarirsi, nonostante rimangano non poche zone d'ombra.

ATTUALI CONOSCENZE SULLA PATOGENESI DELLA CSU

Autoreattività

Dopo molti anni in cui l'origine della CSU è rimasta avvolta nel mistero, il primo spiraglio di luce è venuto dagli studi di Clive Grattan e colleghi che osservarono come nei pazienti affetti dalla malattia l'iniezione intradermica di siero autologo desse frequentemente luogo ad un pomfo con eritema, la lesione elementare dell'orticaria (6). Tale osservazione introdusse per la prima volta il concetto di "autoreattività" e diede il via ad un gran numero di studi incentrati sull'autoimmunità. Tuttavia, fin dai primi studi apparve chiaro che, per quanto suggestivo e affascinante, il concetto di autoreattività non era in grado di spiegare in toto i fenomeni che si verificano in corso di CSU. Infatti, solamente il 50% dei pazienti risulta positivo al test intradermico con siero autologo (7) e, abbastanza sorprendentemente, il test si negativizza se al posto di siero si utilizza plasma eparinato (7). Il test si negativizza anche se si aggiunge eparina al siero già separato; tale fenomeno suggerisce

che l'eparina, con la sua carica negativa, è in grado di sequestrare o legare, inattivandolo, il fattore sierico che induce la comparsa di pomfo ed eritema. Quale sia il fattore circolante responsabile del pomfo indotto dal siero autologo ancora oggi non è del tutto chiaro. Quindi, in sintesi, solo metà dei pazienti presenta autoreattività e questa autoreattività non è più rilevabile se si inietta eparina in associazione con il siero/plasma.

Autoimmunità di tipo IIb sec. Gell-Coombs

Come detto, l'osservazione della presenza di autoreattività in corso di CSU, stimolò la ricerca in ambito autoimmunitario, a caccia di autoanticorpi che fossero in grado di determinare la degranulazione mastocitaria. In effetti, dopo un primo riscontro di anticorpi non funzionali di classe IgG diretti contro il recettore ad alta affinità per le IgE presente su basofili e mastociti, arrivò l'identificazione di anticorpi funzionalmente attivi della medesima classe

aventi un doppio target: IgE e recettore ad alta affinità per le IgE (8-12). Tali autoanticorpi erano in grado di provocare la degranulazione di basofili e mastociti di donatori sani in vitro e quindi la loro presenza spiegava appieno i meccanismi patogenetici della CSU. Tuttavia, un "piccolo" dettaglio non quadrava: gli autoanticorpi suddetti si potevano determinare solamente in un quarto dei casi (7). Relativamente al rapporto tra autoanticorpi e autoreattività, si osservò che quel 25% di pazienti in cui i primi erano determinabili erano sempre positivi al test intradermico con siero autologo, ma vi era un altro 25% di pazienti circa che presentavano chiara autoreattività (test con siero autologo positivo) senza che vi fosse traccia di autoanticorpi circolanti in grado di degranulare basofili e/o mastociti in-vitro (7).

Autoimmunità di tipo I

Ulteriore impulso alla ricerca sulla patogenesi della CSU ha preso avvio dalla pubblicazione di un articolo da parte



Figura 1

Orticaria (a) e angioedema (b)





dell'ampio gruppo di ricerca dell'Istituto di Dermatologia dell'Università Charité di Berlino (13) in cui si segnalava il riscontro di IgE specifiche per la tireoperossidasi in una percentuale significativa di pazienti con CSU. Tali IgE si trovavano spesso in associazione con autoanticorpi di classe IgG aventi la medesima specificità. Tale osservazione è rimasta abbastanza trascurata per alcuni anni in considerazione del fatto che l'autoimmunità tiroidea, per quanto frequentemente associata alla CSU (14) si osserva solamente in una minoranza di pazienti. L'argomento dell'autoimmunità IgE-mediata ha però preso un posto centrale nella recente ricerca sulla patogenesi dell'orticaria cronica spontanea quando si è osservato che la terapia con anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) determina la scomparsa totale o quantomeno una riduzione molto significativa delle manifestazioni cliniche nell'85% dei pazienti. Da allora è stato osservato che IgE autoreattive si trovano in una percentuale elevata di pazienti, e possono avere un gran numero di specificità differenti anche se il bersaglio privilegiato sembra essere IL-24 (15,16).

Autoimmunità di tipo I e IIb e terapia anti-IgE

L'introduzione di omalizumab nel trattamento dell'orticaria cronica spontanea, suffragata da diversi studi registrativi (17) oltre che da un gran numero di studi di real-life ha avuto l'enorme merito (oltre, naturalmente a quello di riuscire a curare molti pazienti con orticaria grave il cui destino era precedentemente quello del trattamento cronico con corticosteroidi o

con immunosoppressori) di fare progredire la nostra comprensione della patogenesi della malattia. Come tutti i farmaci biologici, omalizumab è caratterizzato da una assoluta specificità di azione. Il farmaco, infatti lega il Fc delle IgE circolanti impedendone l'attacco al recettore ad alta affinità di mastociti e basofili. È inoltre stato recentemente dimostrato che omalizumab è in grado di staccare dal recettore ad alta affinità le IgE ad esso legate (18). Queste due azioni si traducono essenzialmente in due effetti: a) il sequestro delle IgE circolanti (i cui valori sierici infatti aumentano in corso di terapia con il farmaco in quanto rimangono in circolo più a lungo sotto forma di complessi IgG-IgE monomeric o polimerici); b) down-regulation dei recettori ad alta affinità sulle cellule effettrici, la cui espressione è correlata al numero di IgE circolanti libere.

Tutto questo è in accordo con l'osservazione che omalizumab funziona più prontamente nei pazienti che presentano valori basali di IgE totali più elevati (19, 20) e livelli più alti di recettori ad alta affinità sulla superficie delle cellule (21). I pazienti con livelli basali bassi di IgE totali hanno scarse probabilità di rispondere prontamente all'omalizumab, e anzi frequentemente non sembrano rispondere affatto al farmaco. Ovviamente uno stato atopico può contribuire a confondere un po' le acque in tal senso, mascherando l'assenza di IgE anti-self (22). I pazienti non-atopici (ovvero negativi ai test cutanei con allergeni respiratori e alimentari) affetti da orticaria cronica spontanea che mostrano una risposta pronta al trattamento anti-IgE presentano fre-

quentemente valori basali di IgE totali leggermente superiori alla norma mentre i pazienti resistenti al farmaco biologico non-atopici hanno spesso valori molti bassi, dell'ordine delle 5-20 UI/ml. Per contro, nei non-responders atopici le IgE totali possono essere elevate rendendo impossibile prevedere a priori l'esito del trattamento con il biologico.

L'attivazione extra-FcεRI del mastocita in corso di CSU

I meccanismi autoimmunitari di tipo I e IIb precedentemente descritti agiscono entrambi attraverso il recettore ad alta affinità, il primo in maniera analoga ad una comune reazione allergica nei confronti di allergeni eterologhi (inalanti, alimenti, veleni), il secondo stimolando due IgE vicine fissate al recettore oppure stimolando il recettore stesso. In effetti, la risposta clinica al trattamento con omalizumab può essere assai rapida, meccanismo che si ritiene associarsi alla presenza di IgE anti-self, nel 70% dei pazienti trattati o piuttosto lenta (fino a 3-4 mesi), meccanismo che si ritiene associato con la patogenesi autoimmune IgG-mediata che necessita della down-regulation dei recettori ad alta affinità per esplicarsi.

Resta tuttavia il 15% dei pazienti in cui il farmaco non risulta essere efficace e in cui il meccanismo patogenetico non sembra passare attraverso l'attivazione diretta o indiretta del recettore FcεRI. In effetti, la possibilità di una attivazione mastocitaria indipendente da autoanticorpi è stata per la prima volta evocata da Grattan (23) il quale dimostrò come il siero di pazienti con orticaria cronica contenesse fattori



Figura 2

Meccanismi patogenetici attualmente noti nell'orticaria cronica spontanea

- a: auto-allergia (Risposta tipo I sec. Gell-Coombs): IgE specifiche anti-self reagiscono con l'auto-allergene.
- b: autoimmunitaria (Risposta tipo IIb sec. Gell-Coombs): IgG-anti-FceRI
- c: autoimmunitaria (Risposta tipo IIb sec. Gell-Coombs): IgG-anti-IgE
- d: sostanze istamino-liberatrici sieriche a basso peso molecolare degranulano il mastocita indipendentemente dal recettore ad alta affinità per le IgE
- e: fattori attivati della coagulazione ad azione proteasica attivano i recettori PAR-1 e PAR-2.

istamino-liberatori di peso molecolare inferiore a 30 kDa (NB: una IgG ha un p.m. > 100 kDa). Anni dopo, il nostro gruppo dimostrò come sieri di pazienti con orticaria cronica spontanea fossero in gradi di degranulare cellule della linea mastocitaria HMC-1, mancante del recettore ad alta affinità per le IgE (24), e uno studio successivo condotto attraverso il frazionamento dei sieri di pazienti affetti dalla malattia dimostrò come le frazioni di p.m. < 30 kDa di alcuni di essi mantenessero integralmente la capacità di degranulare i mastociti (25). Un altro meccanismo in grado di indurre degranolazione mastocitaria è quello

legato all'attivazione della cascata della coagulazione. È ormai ampiamente dimostrato che in circa la metà dei pazienti con CSU severa (26, 27) si verifica una attivazione della coagulazione per la via estrinseca. Per quanto il significato di tale attivazione quale *primum movens* patogenetico della malattia sia assai dubbio, è tuttavia probabile che esso possa fungere da meccanismo di amplificazione dell'attivazione delle cellule effettrici, dato che diversi dei fattori implicati, avendo attività proteasica, agiscono sui recettori mastocitari PAR-1 e PAR-2, in grado di indurre la degranolazione di tali cellule (28).



Bibliografia

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414.
2. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, et al. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2028; 73: 940-8.
3. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, et al. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 40-44.
4. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al.

CONCLUSIONI

Passo dopo passo la patogenesi dell'orticaria cronica spontanea va chiarendosi (Figura 2).

Risulta sempre più chiaro che "orticaria cronica spontanea" è un termine-ombrello che include numerosi endotipi di pazienti fenotipicamente indistinguibili. Mentre il trattamento con omalizumab porta ad un rapido controllo clinico delle forme auto-allergiche pure attraverso il sequestro delle IgE-anti-self, e ad una graduale riduzione della severità delle forme autoimmunitarie IgG-mediate attraverso la down-regulation dei recettori ad alta affinità per le IgE presenti sulle cellule effettrici, rimane una percentuale, fortunatamente minoritaria, di pazienti in cui il meccanismo patogenetico della malattia è poco definito ma apparentemente non mediato da anticorpi. È a questa sottopopolazione che bisognerà rivolgere la massima attenzione allo scopo di definire i meccanismi patologici sottostanti e identificare un trattamento specifico possibilmente non tossico in grado di interrompere l'attivazione mastocitaria. I prossimi anni ci diranno se tali ipotesi sono realizzabili.



Bibliografia

- Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol* 2008; 128: 1956-63.
5. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 e-pub ahead of print.
6. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al.-A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986; 114: 583-90.
7. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, et al.-Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1105-10.
8. Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al.-Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 695-704.
9. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al.-Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213-7.
10. Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al.-Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
11. Ferrer M, Kinét JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 672-6.
12. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 492-9.
13. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al.-IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011; 6: e14794.
14. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
15. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al.-IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 876-882.
16. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al.-Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2018; 73: 2408-2411.
17. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, et al.-Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-1750
18. Maggi L, Rossetini B, Montaini G, et al.-Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from Fc RI. *Eur J Immunol*. 2018; 48: 2005-2014.
19. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, et al.-The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018; 73: 705-712.
20. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, et al.-Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy* 2018; 73: 2406-2408.
21. Deza G, Bertolin-Colilla M, Pujol RM, et al.-Basophil Fc RI Expression in Chronic Spontaneous Urticaria: A Potential Immunological Predictor of Response to Omalizumab Therapy. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97: 698-704.
22. Asero R, Ferrucci S, Casazza G, et al.-Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment. *Allergy* 2019; 74: 1561-1563.
23. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al.-A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986; 114: 583-90.
24. Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al.-Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy*. 2011; 66: 1538-45.
25. Cugno M, Tedeschi A, Frossi B, et al.-Detection of low-molecular-weight mastcell-activating factors in serum from patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 310-313.
26. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 705-10.
27. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017; 6: 1095.
28. Fang X, Liao R, Yu Y, Li J, et al.-Thrombin Induces Secretion of Multiple Cytokines and Expression of Protease-Activated Receptors in Mouse Mast Cell Line. *Mediators Inflamm* 2019; e-pub ahead of print



Le “intolleranze alimentari” nella pratica clinica: inquadramento aggiornato delle principali reazioni avverse al cibo.

Mauro P.M. Minelli
Dominga Maio

*Professore Straordinario di Scienze dell'alimentazione e dietetica applicata, Università telematica Pegaso. Responsabile sanitario network PoliSmail (Servizi integrati per malattie allergiche e immunologiche).
Biologo della Nutrizione presso network PoliSmail (Servizi integrati per malattie allergiche e immunologiche).
Professore a contratto di “nutrigenetica e alimentazione personalizzata nello sport”, Università telematica Pegaso.*

Not Allergol 2019; vol. 38: n. 1: 21-31

FAKE NEWS VS INTOLLERANZE “VERE”

Premessa indispensabile al corretto inquadramento della complessa fenomenologia correlata alle cosiddette “intolleranze alimentari” è la necessità, oramai ineludibile, di fare chiarezza sull'argomento, intanto sgombrando subito il campo dalle *fake news* più abusate: certamente le “intolleranze” non sono responsabili di sovrappeso e obesità che, invece, sono da considerarsi condizioni tendenzialmente patologiche ad eziologia multifattoriale. E, d'altro canto, le “vere” intolleranze alimentari sono, rispetto agli incontrollabili *boatos* circolanti nel web o diffusi dai social network, decisamente più contenute in termini di numeri e di frequenza. Recenti dati ufficializzati dalla

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Breath test • Dieta • Disbiosi • FODMaP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) • Intolleranze alimentari • Microbiota
- NCGS (Non Coeliac Gluten Sensitivity) • Patch test • Permeabilità intestinale
- Precision Medicine • Reazioni avverse ad alimenti
- SNAS (Systemic Nickel Allergy Syndrome) • TPO (Test di Provocazione Orale)

Il termine “intolleranza” in questi ultimi anni viene utilizzato sempre più spesso - e non sempre in maniera pertinente - per definire un'ampia gamma di disturbi legati all'assunzione di alimenti diversi. Alerts molteplici ed autorevoli, di matrice tanto scientifica quanto istituzionale, esortano sempre più insistentemente a rivedere la terminologia oggi ampiamente abusata, per posizionare il complesso mosaico di questi disturbi nella più corretta definizione clinica di “reazioni avverse ad alimenti”. L'ambito d'interesse è quello che include un insieme piuttosto eterogeneo di quadri patologici, non necessariamente immunomediati, in grado di impattare sulla qualità della vita tanto dei soggetti direttamente interessati, quanto anche dei loro familiari, con costi sanitari rilevanti sia per il singolo che per l'intero sistema sanitario.

Elemento portante di questa rinnovata esigenza è la relazione “uomo-cibo” ora più che mai orientata a coniugare, con crescente interesse, alimentazione e metodologie scientifici- ▶



Federazione nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, congiuntamente alla Società italiana di Allergologia, Asma e Immunologia clinica, all'Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri e alla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (1), dimensionano il fenomeno fornendo, rispetto ad una stima incerta secondo cui un italiano su cinque sarebbe convinto di essere intollerante ovvero allergico a qualche cibo, indicazioni reali numericamente molto più limitate, individuando solo nel 4,5% della popolazione adulta, cioè una persona su 500, storie cliniche riconducibili a vere e proprie reazioni avverse ad alimenti. Secondo lo stesso documento congiunto, la percentuale di soggetti interessati da tale fenomenologia risulterebbe, invece, più alta nell'età pediatrica, oscillando fra il 5 e il 10% dei bambini. Per quanto da non ignorare, l'argomento va dunque opportunamente

RIASSUNTO

che di analisi, progettazione e messa a punto di nuove strategie nutrizionali "personalizzate", nel primario rispetto delle abitudini e della salute di ogni cittadino/paziente. Scopo prioritario di questa review è, dunque, quello di fornire un contributo aggiornato all'inquadramento di problematiche in forte ascesa, appartenenti certamente all'ambito clinico ma con importanti ricadute nella quotidianità dei singoli. La complessità e la crescente rilevanza scientifica del fenomeno, oltre che al rapporto patologico tra alimenti, sistema immunitario, apparato gastroenterico e processi metabolici, risulta essere correlata anche ad una nuova potente variabile rappresentata da un'eterogenea popolazione microbica che nell'intestino alberga e che in ragione della sua composizione e delle sue funzioni è, tra l'altro, in grado di interferire pesantemente nelle dinamiche generatrici di patologie indotte dal cibo.

dimensionato e soprattutto collocato nell'alveo scientificamente corretto delle "intolleranze vere", dunque documentabili con test diagnostici validati, nell'ambito delle quali va certamente inclusa l'enzimopatia che comporta una graduale e progressiva riduzione dei livelli di lattasi nell'intestino (Tab.1). In Italia i casi stimati di intolleranza al

lattosio risultano essere in crescita costante (2), arrivando ad interessare oltre il 40% della popolazione con punte di prevalenza particolarmente elevate nelle aree meridionali (3)(Tabella 1).

IL BUSINESS DELLE FALSE INTOLLERANZE. STRUMENTI E NUMERI DI UN FENOMENO IN ESPANSIONE

I motivi dell'oggettivo aumento delle "intolleranze" sembrano essere tanti e diversi e possono riferirsi ad una "cattiva alimentazione" eventualmente basata su cibi non naturali, alla variata composizione degli alimenti per tecniche di coltura (4), all'uso di concimi chimici, all'impiego di conservanti, edulcoranti o altri additivi (5). Tali sostanze, non fornendo garanzie sul piano della salubrità e sicurezza degli alimenti eventualmente trattati, potrebbero generare effetti biologici inediti e inattesi inducendo, in alcuni soggetti, effetti clinici



Tabella 1

Contenuto di lattosio nel latte e alcuni suoi derivati

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



Tabella 2

Principali test di "intolleranza alimentare" giudicati inattendibili perché mancanti di validazione scientifica

TEST DI LABORATORIO	TEST DI RESISTENZA ELETTRICA	TEST MUSCOLARI	TEST BIOENERGETICI	TEST IN VIVO
Alcat test	Bioscreening	Dria test	Biorisonanza	Analisi del capello
Cytotoxic test	Biostrengt test	Test Kinesiologico	Elettroagopuntura di Voll	Coca's Pulse testing
Dosaggio Igg4	Mora test		Sarm test	Iridologia
	Vega test			Riflesso cardiaco auricolare

indesiderati con conseguente comparsa di sintomi di vario tipo ed intensità (6). A fronte di tutto ciò occorre anche considerare l'altrettanto incontrollata proliferazione dei cosiddetti "test per le intolleranze alimentari", cioè di quell'insieme di pratiche molto alternative messe in atto generalmente da personale non medico (farmacie, parafarmacie, erboristerie, centri di estetica o di dietetica), del tutto prive di attendibilità e fondate molto più sulla fantasia del variegato ed eterogeneo mondo degli operatori che non sulla scienza (7). Sono certamente da segnalare, tra i test più gettonati, quello "kinesiologico" (8) che valuta le variazioni di forza muscolare che il soggetto esaminato dovrebbe subire magari stringendo in mano, di volta in volta, un frutto, un panino o, magari, un ortaggio; il "vega test" che, invece, analizza le variazioni di conduttanza della cute conseguenti al contatto con un alimento considerato a rischio; il "test citotossico" (9) eseguito sul san-

gue, che esamina le eventuali modificazioni morfologiche dei globuli bianchi messi a contatto con un alimento; e poi ancora il "test del riflesso cardio-auricolare", il "test dell'iride", la "analisi del capello", la "biorisonanza" ed altri ancora (Tabella 2).

E sono così tanto inattendibili tutti questi test che, se il medesimo esame dovesse essere ripetuto dopo pochissimo tempo sullo stesso soggetto, è possibile che si ottengano risultati affatto sovrapponibili a quelli conseguiti solo qualche giorno prima (10).

D'altro canto, è anche vero che questo sistema progressivamente implementatosi nel corso degli ultimi anni, seppur basato su ingannevoli valutazioni, rappresenta oramai (così come segnalato dalle Società scientifiche di riferimento) un vero e proprio business valutato in circa 300 milioni di euro, con circa 4 milioni di esami fasulli eseguiti in un anno e con una crescita pari all'8-10%, sempre su base annuale (11).

L'OFFERTA DI METODICHE STANDARDIZZATE PER LA DIAGNOSI DELLE REAZIONI AVVERSE AD ALIMENTI

Come già accennato in premessa, una delle affermazioni più false e mistificanti correlate all'argomento (ma anche più redditizie in termini commerciali) è quella che associa la diagnostica delle intolleranze alimentari alla cura dell'obesità. La procedura più classica è quella di far intendere al paziente che costui (o, più frequentemente, costei) ingrassa perché è intollerante o, magari, allergico a uno o più specifici alimenti. La pratica delle pseudo-analisi conseguentemente eseguite porta a diete di esclusione per effetto delle quali il paziente qualche chilogrammo riesce magari pure a perderlo, ma solo per aver mangiato di meno e non certamente per avere eliminato uno o più alimenti specifici "scovati" dalle prove che il Ministero della



Salute ha recentemente e finalmente definito “prive di fondamento scientifico” e, dunque, inaffidabili (12).

Per contro, risultano attendibili quelle indagini diagnostiche che, proposte dalla medicina ufficiale, comprendono anzitutto i “Test di Provocazione Orale” (TPO) necessariamente somministrati da personale opportunamente formato e sotto stretto controllo medico. Nella sostanza, si tratta di far seguire ad una preliminare dieta di eliminazione la reintroduzione controllata degli alimenti sospetti attraverso le procedure insostituibili del “doppio cieco verso placebo” (13-15). Altre indagini validate sono il “*breath test*” per il lattosio e altri zuccheri (16), le “prove cutanee” per le allergie alimentari (17), la “ricerca delle IgE specifiche” resa ancora più at-

tendibile dalle straordinarie potenzialità della diagnostica allergologica molecolare (18), il “*Basophil Activation Test*” (BAT-test) finalizzato a testare direttamente l’eventuale reattività dei basofili circolanti, ma oggettivamente limitato da una “utilità circoscritta a situazioni specifiche” in ragione di una serie di intrinseche limitazioni soprattutto legate ad una “scarsa standardizzazione” della prova (12). E poi c’è anche il “patch test” finalizzato a scoprire, tra le altre, la sensibilizzazione allergica (che non è affatto un’intolleranza) al nichel evidentemente presente non solo negli oggetti metallici ma anche in molti e diversi alimenti soprattutto di natura vegetale. E’ questa la ragione per la quale, oltre alla classica Dermatite Allergica da Contatto (DAC), il nichel è anche in grado di

generare una vera e propria sindrome a valenza sistemica, ufficialmente definita SNAS (*Systemic Nickel Allergy Syndrome*) (19, 20) e clinicamente inquadrabile, nell’eterogeneità delle sue espressioni sintomatologiche (Figura 1), solo grazie ad uno specifico challenge diagnostico da effettuare in rigoroso *double-blind placebo-controlled*.

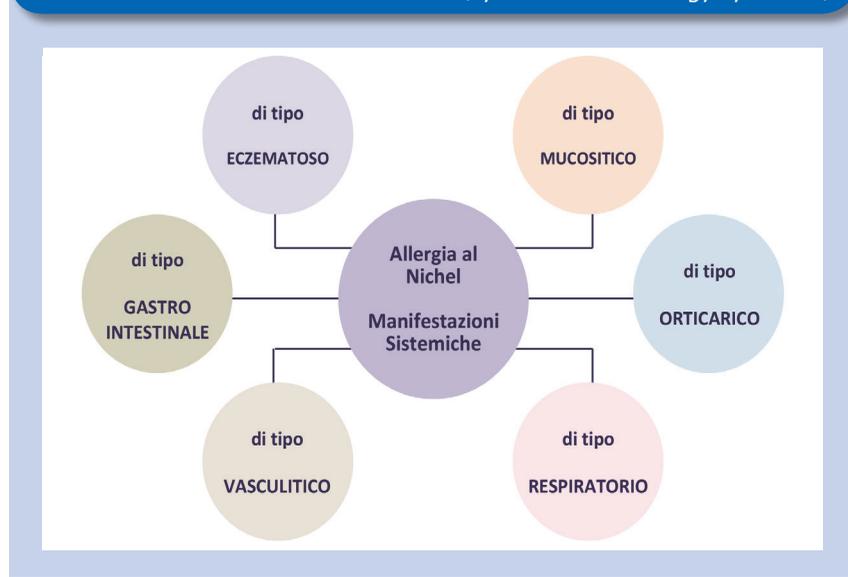
Proprio quest’ambito, tra l’altro, si presta ad ulteriori aberrazioni tanto concettuali quanto, purtroppo, anche pratiche se si considera, per esempio, una diffusa tendenza pseudo-terapeutica che da qualche tempo sembra andare per la maggiore e che individua in una sostanza di origine vulcanica di nome “zeolite” il salvifico talismano con cui esorcizzare, all’ombra di suggestioni salutistiche evocate da termini come “redox”, “antiossidante”, “rigenerante”, “disintossicante”, “purificante” (ed altri simili), le malefiche influenze del metallo. Come se quest’ultimo, invece di attivare complessi meccanismi immunologici abbondantemente documentati fin dai tempi di Gell e Coombs che negli anni 60 classificarono le reazioni allergiche definendone le specifiche dinamiche (21), si rendesse unicamente responsabile di una semplice intossicazione da risolvere con l’ausilio di un agente chelante.

FOCUS SULLE PATOLOGIE CORRELATE AL GLUTINE OLTRE LA CELIACHIA

Altro determinante alimentare intorno al quale gravita ancora oggi una non univoca declinazione delle procedure, tanto in termini di approccio diagnosti-

Figura 1

Principali espressioni sintomatologiche della SNAS (Systemic Nickel Allergy Syndrome)



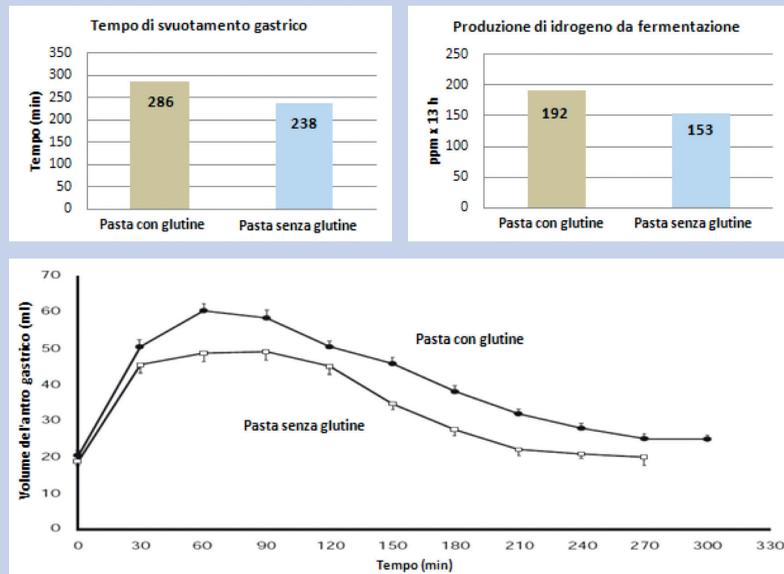


co quanto in termini di inquadramento clinico e di conseguenti applicazioni terapeutiche e nutrizionali, è certamente rappresentato dal glutine, aggregato poliaminoacidico la cui composizione, piuttosto eterogenea, risulta da una miscela di proteine dette prolamine, soprattutto rappresentate da gliadina e glutenina, presenti in cereali diversi tra i quali il frumento, la segale, l'orzo, il farro, la spelta, il kamut, il triticale (22). Quando si parla di glutine il riferimento alla malattia celiaca è immediato. In realtà, esso può rendersi responsabile di patologie diverse, alcune caratterizzate dalla produzione di cellule anticorpali ben definite la cui presenza rivela, nel soggetto in esame, una particolare reattività al glutine, ed è appunto il caso della celiachia. In altre condizioni patologiche, invece, lo stesso glutine può evocare vere e proprie risposte allergiche con quadri clinici di allergia respiratoria o di orticaria da contatto ovvero con vere e proprie reazioni di anafilassi grano-dipendente per lo più indotte da esercizio fisico (*WDEIA*). Possono anche essere evocati dal glutine fenomeni reattivi il più delle volte a valenza sistemica, non caratterizzati da presenze anticorpali o da dinamiche patogenetiche strettamente allergologiche, ma riconducibili ad un'emergente entità nosologica oramai universalmente definita "sensibilità al glutine non celiaca" o, più semplicemente, "*Gluten Sensitivity*" (23). E', quest'ultima, una condizione patologica sostenuta da disfunzioni della componente innata del sistema immunitario e caratterizzata da una buona risposta clinica all'esclusione o,



Figura 2

Produzione di idrogeno da fermentazione e medie temporali di svuotamento gastrico dopo un pasto "con" e "senza" glutine



più opportunamente, ad una riduzione modulata e personalizzata dell'apporto alimentare di prodotti contenenti glutine. La sua incidenza nella popolazione generale risulta essere almeno 6 volte più alta rispetto a quella della celiachia, con stime che in Italia contano, con buona approssimazione, almeno 3 milioni di persone che ne risulterebbero affette (24). Sul versante clinico, la *Non Coeliac Gluten Sensitivity* (NCGS) risulta essere una realtà nosologica composta che, successivamente ad un'incongrua assunzione di glutine, si manifesta con sintomi in parte sovrapponibili a quelli più tipicamente riferiti alla celiachia, ovvero alla

sindrome del colon irritabile (gonfiore addominale, sonnolenza, diarrea e/o stipsi, coliche, cefalea) (25). Tale complesso sintomatologico si sviluppa con tempi di insorgenza piuttosto rapidi e variabili, al massimo da poche ore a uno/due giorni dopo l'ingestione di prodotti contenenti glutine, al contrario della celiachia nella quale i danni possono, invece, manifestarsi dopo mesi o addirittura anni (Figura 2). Inoltre, rispetto a quanto accade nella celiachia, nei pazienti con NCGS l'infiammazione intestinale, pure inveterata e persistente, non altera la struttura delle mucose intestinali. Sicché, all'esame istologico eseguito su frammenti biopsici del duo-



deno, nei pazienti affetti da NCGS, pur essendo talvolta reperibile un incremento numerico di linfociti intraepiteliali (IEL), abitualmente si rileva una regolare struttura delle cellule costituenti la parete duodenale.

Il trattamento consiste in una dieta a basso contenuto di glutine, dunque meno rigorosa rispetto a quella prevista nella celiachia e, soprattutto, non permanente. Nel senso che la NCGS non costringe il paziente ad attenersi rigorosamente e senza deroghe ad una alimentazione gluten-free, ma è sufficiente ridurre il consumo di glutine per non sviluppare sintomi. Dopo un tempo, che può variare sulla base di una soggettività per la quale si impone un attento e competente monitoraggio clinico, il paziente affetto da NCGS che abbia già sostenuto un regime dietetico a basso tenore di glutine, può riprovare, col supporto clinico e nutrizionale di personale esperto, ad aumentare gradatamente l'apporto alimentare del glutine, semmai dopo averne registrato la tolleranza a seguito di apposito challenge diagnostico effettuato sempre sotto diretto controllo medico (26).

PERMEABILITÀ INTESTINALE, DISBIOSI E DISORDINI ALIMENTARI: UNO SNODO CRUCIALE

Ma, oltre a quanto già descritto, esiste un'ulteriore importantissima variabile che, con forza dirompente, entra sempre più credibilmente nelle dinamiche fisiopatologiche sulle quali si articola lo stato di salute e di malattia dell'or-

ganismo umano, abitato da migliaia di miliardi di microrganismi distribuiti in distretti corporei diversi e capaci di svolgere funzioni differenti e vitali. Quest'enorme massa microbica detta "microbiota" e che, già soltanto nel colon, raggiunge un peso complessivo di almeno 1 kg in termini di peso umido, viene oramai assimilata ad un vero e proprio organo capace, in quanto tale, di influenzare le performances complessive, e non solo intestinali, dell'organismo umano ospitante (27). Tra le sue funzioni, fondamentale risulta essere quella nutrizionale e metabolica considerando le straordinarie mansioni che le varie componenti della flora batterica sono chiamate a svolgere nell'assorbimento dei nutrienti (carboidrati, proteine, vitamine, oligoelementi), ma anche nell'elaborazione metabolica degli xenobiotici (farmaci, additivi, integratori). Inoltre, molte specie batteriche sono funzionalmente implicate nella trasformazione delle fibre alimentari solubili in acidi grassi a catena corta (SCFA) e la produzione di alcuni di questi, tra i quali soprattutto il butirrato, oltre a costituire un'importante fonte di energia per l'intestino e per lo stesso microbiota, è anche in grado di modulare l'assorbimento dei grassi regolando i livelli di colesterolo (28). Rilevante sembra essere il ruolo del microbiota e delle sue possibili alterazioni, complessivamente indicate con il termine di disbiosi, anche nella genesi di turbe intestinali spesso impropriamente collocate nel generico calderone delle "intolleranze alimentari" (29). Nel caso, ad esempio, delle patologie

glutine-correlate, evidenze sempre più probanti annoverano, tra i fattori di innesco, le alterazioni quali-quantitative della microflora dimostrando, sulla base di studi preclinici e clinici, come il grado di attivazione della risposta immunitaria contro il glutine sia correlato alla componente batterica e come, ad essere implicato nel metabolismo del glutine e nella modificazione del suo livello di immunogenicità, sia proprio il microbiota enterico (30). E' noto, d'altro canto, come i batteri intestinali abbiano, in condizioni fisiologiche, un ruolo chiave nella creazione di un ambiente "tollerante" verso antigeni esterni, prevenendo l'instaurarsi di processi infiammatori attraverso il mantenimento dell'integrità della barriera epiteliale (31) e, contestualmente, modulando la funzione immunitaria soprattutto riferita alle cellule del comparto T-linfocitario (32).

Tra le cause possibili di un'eventuale disbiosi può essere certamente menzionato un brusco cambiamento degli stili di vita e delle abitudini alimentari, ma anche e soprattutto una modificazione dell'architettura intestinale (33), magari conseguente ad interventi chirurgici, ad enteriti di varia eziologia o, comunque, a patologie gastrointestinali; per quanto anche fattori extra-intestinali possano contribuire al dissesto dei fisiologici equilibri del microbiota per il tramite di prolungate terapie antibiotiche (34), eventi stressogeni di lungo corso (35), disfunzioni immunitarie (36) o endocrine (37), ovvero eventi patologici diversi tra loro variamente combinati.



Tabella 3

Cibi comuni contenenti FODMaP

ECCESSO DI FRUTTOSIO 	FRUTTA Albicocche Anguria Cachi Cocco Cocomero Fichi Mango Mele More Pere Pesche Prugne	CEREALI Mais	DOLCIFICANTI Concentrati di frutta Fruttosio Miele Sciroppo di mais Sciroppo di glucosio		
	LATTOSIO Latte di mucca Latte di pecora Latte di capra Latte in polvere Latte condensato	FORMAGGI Tutti i formaggi molli Es. fiocchi di latte, ricotta Yogurt Gelati Kefir			
FRUTTANI 	FRUTTA Anguria Annona Cachi Mele	VEGETALI Aglio Asparagi Barbabietole rosse Broccoli Carciofi Cavoletti di Bruxelles Cavolo	Cavolfiore Cicorie Cipolla e cipollotto Porri Spinaci Topinambur Verza	FRUTTA SECCA Anacardi Mandorle Nocciole Noci Pistacchi	CEREALI Farro Grano Kamut Orzo Segale Prodotti a base di questi cereali (es. pane, pasta, cous cous, biscotti, torte, etc.)
	GALATTANI Ceci Fagioli Fagioli rossi Lenticchie Lupino Piselli Prodotti a base di soia	Taccole			
POLIOLI 	FRUTTA Albicocca Anguria Bacche di Goji Ciliegie Datteri Fichi secchi Frutta essiccata	Mele Pere Pesche Pesche nettarine Prugne Susine	VEGETALI Avocado Funghi	DOLCIFICANTI Eritrolo Isomalto Maltitolo Mannitolo Miele Sciroppo d'agave Sorbitolo Xilitolo	

Dati tratti da Monash University, The Monash University Low FODMAP Diet

**DIETA FODMaP
E SCELTE PROBIOTICHE
PERSONALIZZATE. I NUOVI
CONCETTI DELLA PREVENZIONE
E DEL BENESSERE
NON SOLO INTESTINALE**

Un importante contributo alla regolazione quali-quantitativa della microflora intestinale è sicuramente

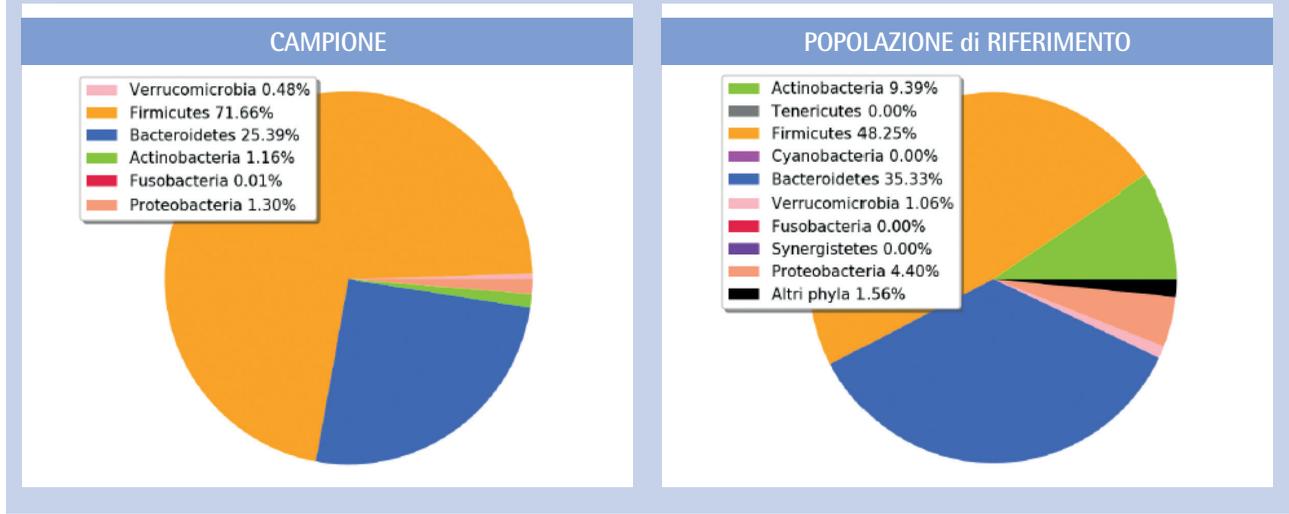
fornito dall'alimentazione visto che, ad esempio, una dieta a basso contenuto di carboidrati fermentabili riduce i disturbi prodotti da un'eventuale disbiosi "fermentativa", a sua volta generata da un'eccessiva carica batterica del piccolo intestino. Questi alimenti, raggruppati nel novero dei cosiddetti FODMaP (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*)

(Tabella 3) e contenuti soprattutto (ma non esclusivamente) nella farina di frumento (38), in diversi tipi di frutta fresca e verdura, nella frutta in guscio, nel latte e derivati, non sono affatto da considerare determinanti responsabili di eventuali intolleranze e/o allergie da loro direttamente indotte, quanto piuttosto agenti capaci di provocare disturbi di vario genere, per quanto pre-



Figura 3

Composizione del microbioma a livello tassonomico di phylum: confronto tra campione di riferimento della popolazione sana (a destra) e microbiota intestinale di una donna poliallergica ad antigeni inalanti e da contatto, con sensibilità al glutine non celiaca, turbe dell'omeostasi glico-insulinemica e rilevata disbiosi intestinale da outgrowth di batteri fermentativi.



valentemente intestinali, per il tramite di microrganismi fermentativi dei quali essi stessi costituiscono nutrimento idoneo ad attivare le nocive potenzialità metaboliche (39). Consegue a tutto questo la necessità di impostare schemi dietetici opportunamente modulati e calibrati su un adeguato introito di alimenti fermentabili che tenga conto possibilmente della specifica condizione disbiotica del soggetto da trattare (40). Un profilo alimentare elaborato sulla preliminare acquisizione di queste premesse basilari non più omissibili, e mantenuto per un periodo variabile in funzione dei soggettivi tempi di recupero dell'eubiosi, dovrà sempre essere seguito da una corretta fase di graduale reinserimento di alimenti inizialmente esclusi. Utile a limitare nel

tempo l'impatto oggettivamente privativo di una dieta "low-FODMaP", risulta essere un trattamento integrativo con probiotici, in quanto fonte esogena di microrganismi possibilmente vivi, non digeribili, selezionati in base alle necessità soggettive dell'individuo da trattare e, dunque, tali da favorire il raggiungimento e l'auspicabile mantenimento di una condizione di equilibrio in grado di ripercuotersi positivamente sullo stato di salute dell'intero organismo (41). L'appropriatezza dell'integrazione probiotica, eventualmente associata ad un'altrettanto opportuna selezione prebiotica, è elemento fondante del corretto recupero di uno stato patologico indotto da una disbiosi ed è rigorosamente fondata sulla precisione di scelte integrative

personalizzate sia in termini di specificità dei ceppi probiotici prescelti, sia in termini di dosi e di tempi di somministrazione. A tali risultati si può pervenire solo dopo un'accurata analisi genomica dell'assetto microbico (Figura 3) di ogni singolo paziente (42, 43), finalizzata ad apportare correzioni misurate che, nel rispetto dei principi della *Precision Medicine*, prevedano per ciascun individuo da trattare l'assunzione del "probiotico giusto" alla "dose giusta" per il "tempo giusto". Tutto ciò potrà comportare una serie di evidenti benefici soprattutto in termini di recupero dei processi digestivi e delle dinamiche assorbitive, di regolarizzazione della funzionalità intestinale e di miglioramento delle performances immunologiche (44).



**L'ALLEANZA
MEDICO-PAZIENTE
NELLA CORRETTA GESTIONE
E PREVENZIONE
DELLE REAZIONI AVVERSE
AD ALIMENTI**

Composito ed in continua evoluzione risulta essere, dunque, l'ambito vasto delle patologie connesse agli alimenti, per la cui diagnosi e trattamento va sempre più arricchendosi e perfezionandosi l'armamentario di protocolli diagnostici armonizzati e validati da evidenze scientifiche probanti. E, d'altro canto, quando dovessero non essere immediatamente disponibili esami in grado di chiarire con assoluta certezza il quesito diagnostico, è dove-

roso ricorrere a profili dietetici in grado di aiutare il medico ad individuare, con ragionevole margine di sicurezza, l'alimento responsabile dell'eventuale "intolleranza".

Anche al paziente potenzialmente allergico piuttosto che "intollerante" competono, però, obblighi specifici che non possono non prevedere il suo fedele e convinto allineamento al regime dietetico prescritto, evitando decisioni autonome o pratiche "fai da te" e rispettando con rigore e coerenza tutte le indicazioni, fornite da medici e biologi nutrizionisti tra loro interconnessi, inerenti le abitudini alimentari in casa e fuori casa e gli stili di vita. Sarà, inoltre, cura del paziente leggere con attenzione le etichette; rilevare

eventuali allergeni nascosti; riconoscere e soppesare con attenzione possibili sintomi predittivi di un'eventuale reazione avversa (prurito montante, orticaria, edemi, fame d'aria, difficoltà a deglutire, alterazione del tono della voce) e, dunque, tenere sempre a disposizione farmaci "salvavita" per l'urgenza medica. Dovrà, inoltre, essere cura del paziente dichiarare sempre la propria allergia ai gestori della ristorazione richiedendo, semmai, la carta degli ingredienti utilizzati per la preparazione dei pasti prima della loro assunzione. Piccole regole di una proficua alleanza destinata, se rispettata con cura e costanza, a sortire benefici effetti e ad evitare di incorrere in errore di false attese e di diagnosi "farlocche".



Bibliografia

1. FNOMCeO, in collaborazione con AAIITO, SIAAIC, SIAIP Allergie e intolleranze alimentari: un documento condiviso - FNOMCeO News, 2015.
2. Burgio GR, Flatz G, Barbera C, et al. Prevalence of primary adult lactose malabsorption and awareness of milk intolerance in Italy. *Am J Clin Nutr* 1984;39:100-4.
3. De Ritis F, Balestrieri GG, Ruggiero G, et al. High frequency of lactase activity deficiency in small bowel of adults in the Neapolitan area. *Enzymol Biol Clin (Basel)* 1970;11:263-7
4. Hattersley S, Ward R, Baka A, et al. -Advances in the risk management of unintended presence of allergenic foods in manufactured food products - An overview. *Food Chem Toxicol*.2014; 67:255- 261.
5. Verhoeckx KCM, et al.-Food processing and allergenicity. *Food and Chemical Toxicology*. 2015; 80:223-240
6. Barba FJ, et al.-New opportunities and perspectives of high pressure treatment to improve health and safety attributes of foods. *A review. Food Research International*, 2015:Vol. 77, Part 4; 725-742
7. Ortolani C, Bruijnzeel -Koomen C et al.-Position Paper: Controversial aspects of adverse reactions to food. *Allergy* 1999; 54 ; 27.
8. Garrow JS. *Kinesiology and food allergy.- Br Med J (Clin Res Ed)*.1988;296(6636);1573-4
9. Terr AI. *The cytotoxic test.- West J Med*. 1983;139(5);702-3
10. Jewett DL, et al. *A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity* *N Engl J Med*. 1990;323(7);429-33
11. *Quotidianosanita.it Allergie alimentari. La denuncia degli allergologi: "Ci sono 4 mln di esami 'farlocchi'."* 21 sett.2015.
12. Ministero della Salute - *Direz. Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione Allergie alimentari e sicurezza del consumatore - Documento di indirizzo e stato dell'arte, Italia 2018:34-37.*
13. Bahna SL. *Blind food TPO testing with wide-open eyes.- Ann Allergy* 1994; 72; 235-8.
14. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* *Allergy* 2004;59(7): 690-697.



Bibliografia

15. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: A manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(6):986-97
16. Cazzato IA, Vadrucci E, Cammarota G, Minelli M, Gasbarrini A. Lactose intolerance in systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 201:24(2);535-7.
17. Sicherer Scott H. In Vivo Diagnosis: Skin Testing and Challenge Procedures in Food Allergy: Adverse Reaction to Foods and Food Additives, 5th Edition 2014, pg. 278, ISBN: 978-0-470-67255
18. Mari A, Alessandri C. Personalised profiling of patients with IgE-specific sensitisation in "Medicina di precisione. Verso la personalizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici" (a cura di Mauro Minelli), 2018; 67-76 - ISBN: 978-88-9326-216-3.
19. Falagiani P, et al. Systemic nickel allergy syndrome (SNAS). A review. *Rev Port Immunopatologia* 2008;16 (2);135-147.
20. Minelli M, et al.-Oral hyposensitization to nickel induces clinical improvement and a decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1);193-201.
21. Minelli M, Tursi A., et al.- Principi di immunoallergologia in *Terapia medica italiana. Breviario medico* (a cura di G. Palmieri), 5th Ed. 2017;1271-1304 - ISBN: 978-88-08-18243
22. Biesiekierski Jessica R. What is gluten?- *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32 (Suppl. 1):78-81.
23. Massari S, et al Occurrence of non-coeliac gluten-sensitivity in patients with allergic disease. *Internat. Archives of Allergy and Immunology* 2011;155:389-394.
24. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition* . 2014: 1-6
25. Verdu EF. et al.-Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104;1587-1594.
26. De Santis L, et al.-The daring concept of Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Not Allergol* 2011; vol. 29: n.3; 119-127.
27. Clemente JG. et al.-The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012. 16:148(6);1258-70.
28. Calamita G. Gut microbiota and pathophysiology of metabolic homeostasis and energetic balance: Present status and further perspectives in personalized medicine in *Medicina di precisione. Verso la personalizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici* (a cura di Mauro Minelli), 2018, pag. 169-194 - ISBN: 978-88-9326-216-3.
29. Caminero A. et al.- Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16; 7-18.
30. Verdu, EF. et al.-Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015; 12; 497-506.
31. Lane ER. et al. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *J Inflamm Res* 2017;10;63-73.
32. David LA, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505;559-63.
33. Maio D, Minelli M. et al.-Assessment analysis of intestinal permeability: a potential resource for clinicians and nutritionists in *Medicina di precisione. Verso la personalizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici* (a cura di Mauro Minelli). 2018: Pag. 151-168, - ISBN: 978-88-9326-216-3.
34. Schubert A.M., et al. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mbio.asm.org* July/August 2015 Volume 6 Issue 4 e00974-1
35. Sharon G. et al.-The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* 2016;167;915-932.
36. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016;535;75-84.
37. Neuman H., et al.-Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev* 2015;39;509-521.
38. Skodje GI, et al.-Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018; 154; 529-539.
39. Pedersen N., et al. Health monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterology* 2014; 20(21); 6680-6684.
40. Staudacher H.M., et al.-A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017; 153(4);936-947.
41. Staudacher HM, et al.-Fermentable car-



Bibliografia

bohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012;142(8):1510-8.

42. Muneer Ahmad Malla, et al. Exploring the

Human Microbiome: The Potential Future Role of Next-Generation Sequencing in Disease Diagnosis and Treatment Review article - *Front Immunol.*, 07 January 2019.

43. Delseny M, et al. High throughput DNA se-

quencing: The new sequencing revolution *Plant Sci.* 2010;179(5):407-22.

44. Vieira AT, et al The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity *Front Immunol.* 2013;12;4:445.

Unendoci al ricordo del Prof. Tursi, volentieri pubblichiamo la memoria affettiva espressa da uno dei suoi allievi, il Dr. Mauro Minelli.

Lo scorso 19 gennaio ci lasciava il professore Alfredo Tursi, già Direttore dell'Istituto di Medicina Clinica e, per oltre 20 anni, della Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia clinica presso l'Università degli studi di Bari. Tra il 1985 e il 1991 aveva ricoperto progressivamente i ruoli di vicepresidente, presidente e past-president della SIAIC. Autore e co-autore di circa 250 pubblicazioni su riviste scientifiche italiane ed estere, nel corso della sua carriera clinica ed accademica aveva riservato un interesse elettivo all'identità morfologica e al ruolo funzionale delle mast-cellule nelle patologie infiammatorie acute e croniche, ma anche alle dinamiche immunopatogenetiche e alle strategie terapeutiche delle malattie allergiche,

con particolare riferimento alla terapia iposenibilizzante specifica in favore della quale aveva promosso e condotto diversi trial clinici.

Pur profondamente ed autorevolmente legato alla sua principale missione integralmente spesa al servizio della medicina e dell'insegnamento, Alfredo Tursi si è anche rivelato cultore appassionato e sapiente di altre discipline, tra le quali soprattutto le scienze gastronomiche. Su questo fronte ha certamente anticipato di molti anni, attraverso raffinate pubblicazioni dedicate, il tema strategico della sana e corretta nutrizione nella pratica clinica, tra l'altro accostando l'atto fisiologico del mangiare, più che ad un'esigenza naturale, ad una vera e propria ricerca culturale estesa agli ambiti della prevenzione e del benessere.

Per tanti di noi, suoi allievi, rimane tuttavia sullo sfondo e all'orizzonte del suo operato il senso nobilissimo di uno dei principali insegnamenti trasmessi anche attraverso le immagini esaurienti delle slide con le quali amava animare le sue lezioni: "...provate a non scordarvi che il vostro paziente non sarà mai soltanto un naso o un polmone o un intestino. Il vostro paziente sarà comunque sempre PRIMA UNA PERSONA!" Un testamento umano, ancor prima che scientifico, di grande valore etico e dottrinale, che raccolgo e rilancio con l'infinita riconoscenza che, per giuramento ad Ippocrate, ogni allievo dovrebbe tributare al proprio Maestro. Con orgoglio e gratitudine per sempre!





Allergia agli animali domestici comuni e non: aspetti generali e nuove possibilità diagnostiche

Gennaro Liccardi¹,
Luigino Calzetta², Paola Rogliani^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione
in Medicina Respiratoria.

Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

2. Dipartimento di Medicina Sperimentale,
Unità di Medicina Respiratoria,
Università degli Studi "Tor Vergata", Roma

Not Allergol 2020; vol. 38: n. 1: 32-44

INTRODUZIONE

L'evoluzione del rapporto uomo/animali domestici è passato dall'esposizione prevalente in ambienti rurali o comunque esterni alle abitazioni ad un contatto molto stretto negli ambienti domestici con conseguente innalzamento dei livelli di esposizione / inalazione dei loro derivati allergenici. In Italia sono "ufficialmente" censiti quasi 15 milioni di cani/gatti (C/G) e, senza contare gli esemplari non dichiarati all'anagrafe, essi rappresentano i "pets" più numerosi. A questi si devono aggiungere animali meno comuni che si possono possedere legalmente (es. piccoli mammiferi, uccelli, rettili ecc.) e, purtroppo, anche specie assimilabili alle precedenti ma considerate "esotiche o protette" ed il cui possesso è illegale.

Gli animali domestici fanno da volano ad un importante "giro" economico

(cibo, accessori, allevamento ecc.) nonché a vecchie e nuove attività potenzialmente in grado di indurre allergie professionali. (Figura 1).

Un ulteriore ed importante aspetto riguarda le implicazioni emotive legate al possesso di un animale potenzialmente causa di disturbi respiratori e di cui, raramente, il paziente è disposto ad allontanarsene. Nell'articolo seguente verranno considerati i principali aspetti legati alla sensibilizzazione allergica nei confronti di animali domestici comuni o meno ed alcune condizioni cliniche particolari, riguardanti il C, emerse negli ultimi anni.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

C/G sono gli animali più posseduti in Europa (la frequenza varia dal 5.4 fino al 35%) mentre la prevalenza della sensibilizzazione allergica è differente da

un paese all'altro in accordo a fattori ambientali e culturali. Infatti le prevalenze più alte si riscontrano negli USA e nel Nord Europa ove si possono toccare punte vicine al 50% per la diffusa presenza di tali animali negli ambienti domestici (1). In Italia la frequenza di sensibilizzazione a C/G si aggira intorno al 15%, mentre nell'area di Napoli le percentuali sono intorno al 20% (2).

ALLERGENI E MECCANISMI DI SENSIBILIZZAZIONE

Gli animali domestici comuni e non, in particolare i mammiferi, producono numerose proteine allergeniche caratterizzate da differenti funzioni biologiche nelle singole specie. La maggior parte degli allergeni sono riconducibili ad alcune famiglie principali quali lipocaline e albumine sieriche, meno frequente-



mente immunoglobuline, uteroglobuline, kalicreina ecc. (Figura 2).

Il sito di produzione degli allergeni è principalmente l'epitelio, ma sono stati riscontrati allergeni già noti ed alcuni nuovi anche nella saliva. Tali appartenenze giustificano i casi di cross-reattività evidenziabili sul piano clinico. Negli ambienti confinati esiste un livello minimo di allergene presente nella polvere al di sotto del quale il rischio di sensibilizzazione è minimo (1µg Fel d 1 e 1µg Can f 1/grammo di polvere), per valori superiori a 8 µg Fel d 1 e 10µg Can f 1/grammo di polvere c'è il rischio di riattivazione dei sintomi in soggetti già sensibilizzati e sintomatici. Per valori intermedi c'è un incremento del rischio di sensibilizzazione in soggetti geneticamente predisposti all'atopia (1).

La dinamica della circolazione degli allergeni di C e G negli ambienti interni è complessa in quanto le sostanze possono essere prodotte "in loco" o portate passivamente dall'esterno. (Figura 3).

La quota aerodispersa di allergeni (particelle di grandezza submicronica di circa 0.5-2 µm) rimane tale per lungo tempo e rende ragione della rapida comparsa dei sintomi oculorinici in pazienti sensibilizzati allorché entrano in un ambiente frequentato da C/G (3). Inoltre le particelle submicroniche sono in grado di raggiungere facilmente le vie aeree periferiche inducendo broncospasmo persistente (4). Senza entrare nei dettagli dei meccanismi molecolari alla base della sensibilizzazione allergica, è importante ricordare che, a differenza degli allergeni di acari/blatte, quelli di C/G hanno un modesto potere de-

struente l'epitelio non avendo proprietà enzimatiche e quindi proteolitiche.

ESPOSIZIONE INDIRETTA AD ALLERGENI DI C/G

È noto da tempo che non tutti i pazienti sensibilizzati al pelo di C/G sono possessori e quindi esposti direttamente agli animali (circa il 40% nella nostra esperienza); la maggior parte ne viene a contatto con altre modalità. Gli abiti, i capelli ed altri oggetti di individui possessori di C/G possono fungere da veicolo per il trasporto

degli allergeni sia in ambienti domestici che pubblici (es. uffici, scuole, mezzi di trasporto ecc.) non frequentati normalmente da animali (5-7). È stato dimostrato che tale fenomeno di "ubiquità" è strettamente legato al numero di C/G presenti nella comunità. Tutto ciò determina una persistente stimolazione delle vie aeree anche in soggetti senza C/G in casa con conseguenti difficoltà di ordine preventivo, infatti l'eventuale allontanamento del proprio animale non garantisce il controllo sullo stimolo allergenico (1). Il trasporto passivo di allergeni può essere molto spiccato in individui a stretto contatto con

RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- Allergene • Rinite allergica • Sensibilizzazione allergica • Asma bronchiale
- Lavaggio bronco-alveolare • Ipersensibilità • Pet (animale domestico)
- Allergia al pelo degli animali • Component Resolved Diagnosis • CRD

L'incremento della coscienza animalista ed il cambiamento degli stili di vita, soprattutto in ambienti urbani, hanno determinato l'instaurarsi di un rapporto molto stretto tra animali "da compagnia" e gli umani. La conseguenza è stata che lo sviluppo di sensibilizzazione allergica verso animali comuni (cani /gatti-C/G) e non, in soggetti non coinvolti professionalmente, costituisce un problema emergente nei pazienti con predisposizione allergica.

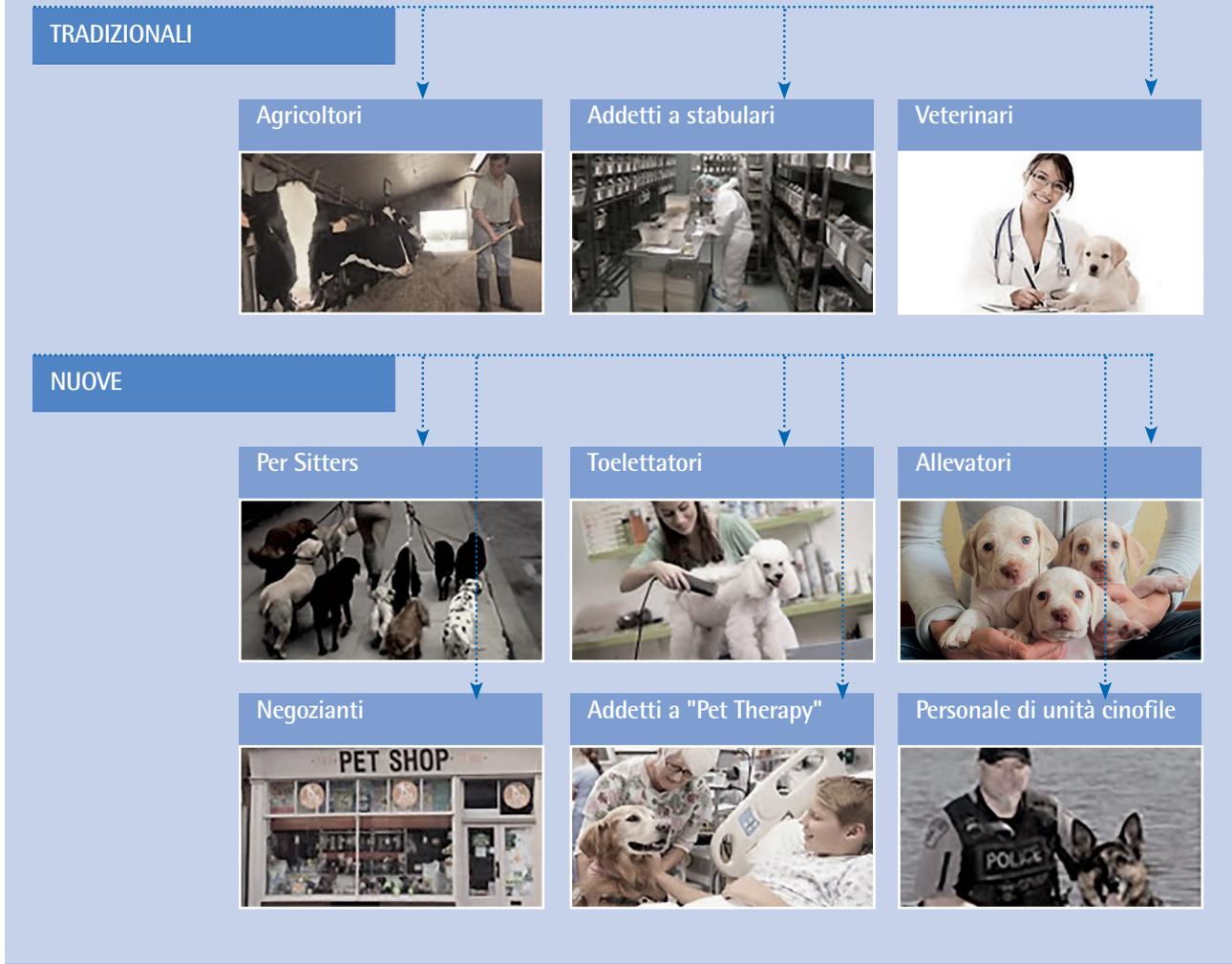
In questo contributo abbiamo descritto i differenti aspetti implicati nell'induzione della sensibilizzazione allergica come gli allergeni, i meccanismi di base, l'esposizione indiretta, l'eventuale effetto protettivo della esposizione precoce, la problematica dei cosiddetti C / G "ipoallergenici", l'allergia verso animali domestici meno comuni, l'ipotesi di pazienti con una sorta di "fenotipo allergico animale", il ruolo fondamentale della diagnosi molecolare (CRD), la possibilità di reazioni anafilattiche, le difficoltà legate all'utilizzo dell' immunoterapia specifica (ITS) nei confronti di C/G, la prevenzione ambientale e non.

Viene infine dedicato uno spazio all'allergene prostatico del C (Can f 5) che riteniamo essere un importante oggetto di studio nel futuro sia per l'alta frequenza di riscontri nei soggetti sensibilizzati al C, soprattutto in pazienti esposti all'esemplare maschio, sia per le implicazioni di carattere terapeutico (validità dell'ITS nei soggetti mono-sensibili) che preventivo / emotivo (possibilità di tollerare il C femmina).



Figura 1

Attività professionali legate ad animali domestici



animali (o anche a materiali correlati ad essi come gli alimenti) da cui possono derivare varie tipologie di asma professionale (8, 9). Tali considerazioni ci hanno indotto a rivedere il valore anamnestico della domanda: “ci sono animali domestici in casa?” posta abitualmente durante la visita

allergologica e considerata come criterio di esposizione (10). In uno studio multicentrico recente abbiamo dimostrato che tale domanda avrebbe avuto significato reale solo nel 29,46% dei casi (ovvero il possesso dell'animale), nel resto dei pazienti la risposta sarebbe stata: “non ho animali in

casa” (da parte di soggetti potenzialmente a contatto con essi attraverso altre modalità). Tali risposte falsamente negative potrebbero seriamente compromettere l'attendibilità della diagnosi e delle decisioni terapeutiche negli allergici a C / G (11). (Figura 4).



L'ESPOSIZIONE AGLI ALLERGENI ANIMALI

L'esposizione agli allergeni animali nelle prime fasi della vita può indurre un effetto protettivo sulla sensibilizzazione allergica nelle età successive?

A questa domanda la risposta non può che essere affermativa se ci riferiamo agli ambienti rurali. Complici anche lo stile di vita più sano ed il ridotto livello di inquinamento da agenti chimici il contatto precoce con animali da fattoria viene generalmente associato ad un ridotto rischio di sensibilizzazione allergica. Se invece ci si riferisce al contatto precoce a C/G in ambienti urbani il dato è ancora da considerarsi controverso tra chi riscontra l'effetto protettivo della presenza animale e chi, al contrario, evidenzia un innalzamento del rischio di sensibilizzazione / peggioramento dei sintomi (1). Un possibile motivo di confusione è il fatto, ad esempio, che l'esposizione al G induca sia la formazione di IgE sensibilizzanti che IgG4 a significato protettivo nei soggetti suscettibili. Ovviamente, negli individui non suscettibili non si verifica alcuna produzione anticorpale (1).

I COSIDETTI ANIMALI "IPOALLERGENICI"

Nel web vi sono innumerevoli siti che propongono la vendita di C/G che avrebbero un minore potere sensibilizzante e quindi, teoricamente, potrebbero tranquillamente convivere con i soggetti allergici (alcune razze consigliate sono ad es. il gatto siberiano, il barboncino, il golden



Figura 2

Gli allergeni principali con relativa famiglia allergica delle specie animali e non

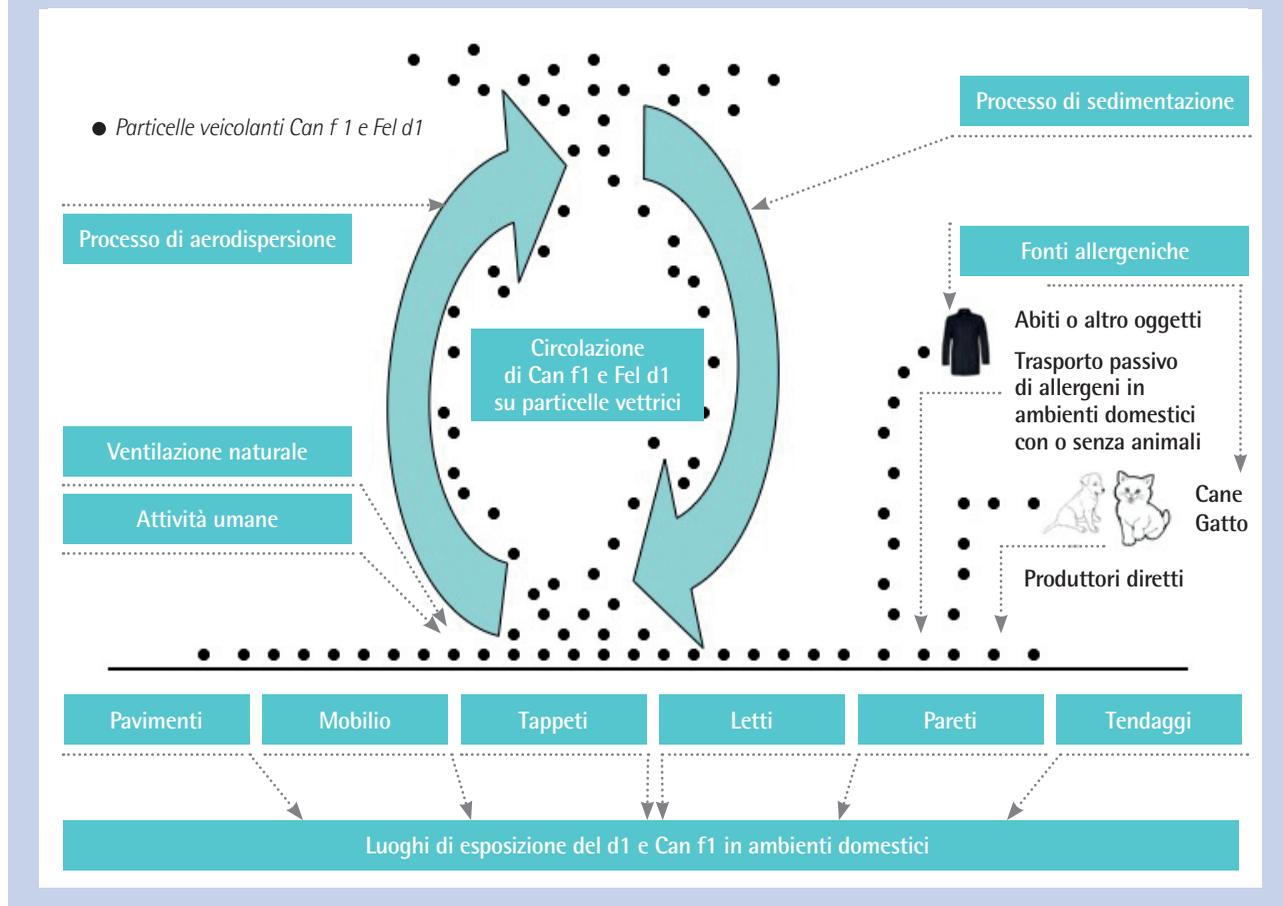
Animale	Allergene	Famiglia allergica(*)
	Can f 1	Lipocalina
	Can f 2	Lipocalina
	Can f 2	Albumina sierica
	Can f 4	Lipocalina
	Can f 5	Kallikreina
	Can f 6	Lipocalina
	Can f 7	Proteina epididimale
	Fel d 1	Uteroglobulina
	Fel d 2	Albumina sierica
	Fel d 3	Cistatina
	Fel d 4	Lipocalina
	Fel d 5	Immunoglobulina A (IgA)
	Fel d 6	Immunoglobulina M (IgM)
	Fel d 7	Lipocalina
	Fel d 8	Latherina
	Ory c 1	Lipocalina
	Ory c 3	Lipophilina
	Cav p 1	Lipocalina
	Cav p 2	Lipocalina
	Cav p 3	Lipocalin
	Cav p 4	Albumina sierica
	Mus m 1	Lipocalina
	Mus m 4	Albumina sierica
	Rat n 1	Lipocalina
	Rat n 4	Albumina sierica
	Pho s 1	Lipocalina
	Sus s 5	Lipocalina
	Sus s 6	Albumina sierica
	Equ c 1	Lipocalina
	Equ c 2	Lipocalina
	Equ c 3	Albumina sierica
	Bos d 2	Lipocalina
	Bos d 6	Albumina sierica

(*) Le lipocaline e l'albumina sierica sono allergeni cross-reattivi dei mammiferi. La kallikreina è un allergene cross-reattivo con l'antigene prostatico umano (PSA).



Figura 3

Aria in ambienti domestici



retriever, ecc.). Da un punto di vista scientifico non ci sono evidenze che dimostrino una reale riduzione della produzione allergenica né che gli allergeni di questi animali siano strutturalmente diversi rispetto a quelli degli esemplari "normali". Stare a contatto con un C/G "ipoallergenico", magari senza alcuna precauzione, può costituire un serio pericolo nei soggetti asmatici altamente sensibilizzati.

SENSIBILIZZAZIONE ALLERGICA NEI CONFRONTI DI ANIMALI DOMESTICI MENO COMUNI

Il coniglio domestico è senz'altro il mammifero da compagnia più comune dopo C/G per la facilità di gestione, i dati in letteratura sulla sua frequenza di

sensibilizzazione sono piuttosto scarsi. In Italia, abbiamo dimostrato che la percentuale è 2.65% nell'area di Napoli, e, in una multicentrica nazionale, una prevalenza media simile (2.43% e variabile da 0.62 a 4.72%) a seconda dell'area geografica. Un animale domestico molto amato, utilizzato nella "pet therapy" oltre che in pratiche sportive è il cavallo. I dati italiani da noi pubbli-



cati sulla frequenza di sensibilizzazione a questo animale sono tra i pochi esistenti in letteratura. Nell'area di Napoli risultano sensibilizzati il 3.43% dei pazienti, il dato medio nazionale è 5.38% (range variabile dal 3.07 al 13.46%). Nei paesi del Nord Europa (soprattutto in Scandinavia) la sensibilizzazione al cavallo è molto alta a causa dell'elevato numero di animali presente sul territorio (milioni di esemplari, circa un cavallo ogni 54 abitanti). In molti paesi, in particolare gli USA, la sensibilizzazione allergica ai roditori (topi e ratti) costituisce una causa rilevante di patologie respiratorie, anche gravi. I dati europei sui roditori sono limitati, i nostri risultati nell'area di Napoli indicano una frequenza di sensibilizzazione piuttosto bassa (topo 1.60% e ratto 0.59%) mentre nella regione Campania abbiamo riscontrato valori più alti (5.78% in media). È da sottolineare però che la maggior parte di questi pazienti risultava sensibilizzato anche ai comuni "pets" per cui non è da escludersi che le sensibilizzazioni ai roditori che abbiamo riscontrato possano essere considerate secondarie a fenomeni di "cross-reattività". Abbiamo infine in corso di elaborazione uno studio multicentrico nazionale (con 1760 pazienti esaminati) sulla sensibilizzazione allergica a roditori e blatte (Liccardi G et al. dati non pubblicati). Più raramente sono state segnalate sensibilizzazioni allergiche anche a criceti, chinchilla, furetti, cani della prateria, ricci, rettili (iguana) ecc. Non mancano casi di allergia a prodotti alimentari di animali esotici (es. insetti).

È IPOTIZZABILE LA POSSIBILITÀ DI PAZIENTI CON UN "FENOTIPO ALLERGICO ANIMALE?"

Nel 2011 abbiamo dimostrato, mediante skin prick test (SPT), che soggetti sensibilizzati a C/G avevano un rischio ben quattordici volte più alto di sviluppare allergia ad altri mammiferi (es. coniglio, criceto, cavallo ecc...) rispetto ad individui allergici a vari allergeni, ma non a C/G (12). Tale indagine è stata condotta prima che fosse disponibile la diagnostica molecolare (Component Resolved Diagnosis-CRD). Successivamente, utilizzando i dati di questa metodica abbiamo avuto conferma che i pazienti con sensibilizzazione a C/G avevano un rischio più alto di sviluppare IgE contro gli allergeni del cavallo e del topo (13). Tali riscontri sono verosimilmente la conseguenza della sensibilizzazione contemporanea alle lipocaline, i principali "pan-allergeni" animali, risultano invece meno frequenti i casi di sensibilizzazione clinicamente rilevanti nei confronti delle albumine sieriche (14). Sulla base di questi riscontri, abbiamo ipotizzato che l'atteggiamento immunologico di alcuni pazienti al riconoscimento di allergeni animali possa costituire una sorta di "fenotipo allergico animale" (12).

LA DIAGNOSI MOLECOLARE DI ALLERGIA AD ANIMALI DOMESTICI (CRD)

Come si è già accennato in precedenza la CRD si basa sulla evidenziazione di alcune famiglie di proteine allergeni-

che capaci di indurre cross-reattività. Le lipocaline sono caratteristiche dei mammiferi mentre le albumine sieriche sono presenti anche negli uccelli (oltre che, ovviamente, nell'uomo). Dell'importanza delle kalicreine nella diagnosi allergologica si parlerà in un apposito paragrafo.

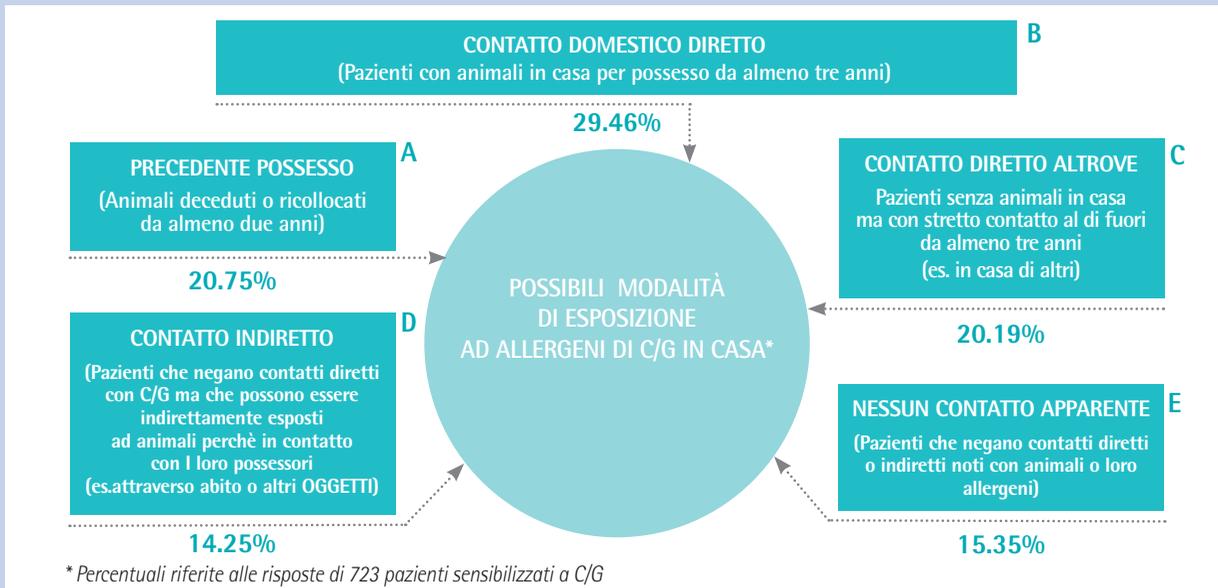
La CRD assume una importanza fondamentale nella diagnostica dell'allergia agli animali domestici sia per la identificazione dell'allergene principale responsabile dei sintomi e, quindi, potenzialmente oggetto di immunoterapia specifica (ITS), sia nella possibile prevenzione del rischio futuro di divenire allergici ad animali differenti da quelli comuni (15).

È noto infatti che C e G hanno profili allergenici molto diversi e che richiedono approcci diagnostici e terapeutici differenti. Il G infatti produce una proteina allergenica principale, denominata Fel d1, riconosciuta all'incirca dal 90% dei soggetti allergici. Essendo una uteroglobulina non ha rilevanti cross-reattività con altri allergeni di mammiferi ad eccezione, ovviamente, dei felini (inclusi i cosiddetti "big cats" cioè leoni, tigri ecc.). Le altre proteine allergeniche del G (lipocaline ed albumine sieriche) non hanno rilevante significato clinico. Al contrario gli allergeni principali del C vengono riconosciuti da percentuali più basse di pazienti (all'incirca 40-50%), ma, essendo in maggioranza lipocaline sono potenzialmente cross-reattivi con gli allergeni di altri mammiferi domestici e non (15). Modesto il ruolo dell'albumina sierica del C, importante invece il ruolo delle kalicreine (vedi paragrafo



Figura 4

Possibili modalità di esposizione agli allergeni di C/G negli ambienti domestici e relative percentuali



Modificata da: Liccardi G. et al. Clin Mol Allergy

dedicato). Questi dati ci fanno comprendere come mai l'ITS nei confronti del G ha più possibilità di successo rispetto a quella per il C.

RELAZIONI ANAFILATTICHE DA ESPOSIZIONE AD ANIMALI

Raramente sono state registrate reazioni di tipo anafilattico correlate a contatto diretto con animali quali cavalli, conigli, caprioli. Reazioni gravi sono state segnalate anche a seguito del morso di animali come cavalli e criceti, soprattutto in ambito professionale. La presenza degli allergeni nella saliva è ben dimostrata e il loro rapido assorbimento dalla ferita costituiscono verosimilmente il

motivo di tali reazioni nei soggetti sensibilizzati. Più frequentemente sono state descritte reazioni anafilattiche al liquido seminale umano in soggetti sensibilizzati all'antigene prostatico di cane (Can f 5) (16).

PROBLEMATICHE LEGATE ALL'UTILIZZO DELL'ITS NEI CONFRONTI DI ALLERGENI DA C/G

Si è già accennato che l'ITS nei confronti degli allergeni del G ha più possibilità di successo rispetto a quella per il C (17). Il motivo di tale discrepanza è dovuto alla presenza dell'allergene Fel d 1 da cui dipende la quasi totalità della responsabilità

dei sintomi e dalla sua documentata presenza negli estratti diagnostici/terapeutici. A questo proposito segnaliamo uno studio di un gruppo tedesco su 70 soggetti allergici al pelo di gatto sottoposti a ITS con allergoide gatto in compresse. I risultati hanno dimostrato che il prodotto è ben tollerato e riduce in maniera significativa i sintomi allergici (26). Molto più complessa è invece la situazione in chi è allergico al C dove sono in gioco diversi allergeni potenzialmente responsabili (17). È stato dimostrato che la composizione degli estratti per uso diagnostico o per ITS è variabile a seconda della ditta produttrice, essendo gli estratti a loro volta dipendenti dalle razze di C da cui



è stata tratta la materia prima (ogni razza infatti produce allergeni in percentuali differenti dalle altre) (18). Ne consegue l'assoluta necessità di una standardizzazione più accurata degli estratti. Ne consegue anche che, prima di prescrivere l'ITS per i comuni animali domestici (ma in particolare per il C), sia consigliata l'effettuazione della diagnostica molecolare (CRD) al fine di identificare con precisione gli allergeni realmente responsabili dei sintomi (19) (Figura 5).

Una recente esperienza "pilota" ci ha permesso di studiare, in un paziente asmatico con elevata sensibilizzazione al C e a numerosi altri mammiferi, sia l'efficacia dell'ITS sublinguale per il C sia i suoi possibili effetti nei confronti della sensibilizzazione agli altri animali. Dopo un anno di trattamento, l'ITS è stata in grado di ridurre in modo significativo il livello di sensibilizzazione, valutato mediante SPT (una significativa riduzione dell'area dei pomfi), sia per il C che per cavallo, coniglio, cavia, criceto, ratto e topo (20). Il rifiuto del paziente di sottoporsi al prelievo di controllo per CRD non ci ha consentito di valutare gli effetti dell'ITS anche sui livelli anticorpali nei confronti del C e degli altri mammiferi (20).

PREVENZIONE AMBIENTALE E NON NEI CONFRONTI DEGLI ALLERGENI DI C/G

Un controllo efficace del livello di allergeni animali negli ambienti confinati risulta di difficile attuazione (21). In presenza di una documentata sensibilizzazione allergica e di chiari sintomi clinici a contatto con C/G la misura più efficace è l'allon-

tanamento dell'animale (22), ma, spesso, questa soluzione non viene accettata dal paziente soprattutto se in età pediatrica. Pertanto, nella condizione più frequente di presenza di C/G in casa, vengono consigliate misure di contenimento quali: l'uso di aspirapolvere e depuratori dell'aria, lavaggio con acqua di pavimenti, mobili, pareti, effetti lettereschi nonché degli animali stessi (22). È da sottolineare però che, con o senza C/G in casa, è quasi impossibile evitare il trasporto passivo degli allergeni negli ambienti domestici a meno che non si proceda alla sostituzione (e lavaggio) degli abiti utilizzati fuori casa e potenzialmente contaminati (23-25).

UTILIZZO DEL C IN AMBITO DIAGNOSTICO O PREVENTIVO

È scientificamente provato che alcuni C, specificamente addestrati, siano in grado di "fiutare" l'approssimarsi di una crisi epilettica o diabetica nei loro padroni e di essere impiegati nello screening di alcune forme tumorali (es. delle vie urinarie). In ambito allergologico è descritto il caso di un esemplare che fungeva da "service dog" per una paziente di 6 anni affetta da orticaria pigmentosa e quindi frequentemente soggetta a sintomi legati al rilascio di istamina. Il C era in grado di intercettare l'inizio dell'evento biologico consentendo così ai familiari di praticare la terapia appropriata. A questo "service dog" è stato anche concesso di entrare in sala operatoria in occasione di un intervento chirurgico della piccola in funzione di "assistenza" all'equipe anestesologica nella prevenzione di eventuali anafilassi intra-operatorie! (27).

L'ALLERGENE PROSTATICO DEL C (CAN F 5): UN FUTURO PROTAGONISTA DELLA DIAGNOSI AI C

Storia dell'allergene Can f5.

Nel 2008 Basagana et al (28) evidenziarono che il 24% dei pazienti sensibilizzati all'epitelio di C presentavano IgE che interagivano con l'antigene prostatico umano facendo così ipotizzare la possibilità di una cross-reattività. L'anno dopo Mattson et al. (29) identificarono nella kallikreina prostatica del C un nuovo allergene che, successivamente, venne denominato Can f 5. Altri autori poi hanno confermato che l'allergene prostatico Can f 5 (e non quelli di origine epiteliale) era responsabile dei casi di allergia contemporanea al C maschio ed al liquido seminale umano.

Prevalenza della sensibilizzazione allergica all'allergene Can f5.

La frequenza della sensibilizzazione allergica (prevalente o esclusiva) al Can f 5 è sorprendentemente alta nei pochi studi disponibili; essa è compresa tra il 37% ed il 52% rispettivamente in soggetti sensibilizzati al C o anche ad altri animali domestici e viventi in aree geografiche con elevato tasso di possesso di animali da compagnia. Gli unici dati italiani derivano da uno studio condotto nel Nord Est (30). Abbiamo infatti esaminato i risultati di 1403 prelievi consecutivi da soggetti allergici sottoposti a CRD ISAC 112 (età pazienti 4-67 anni). Cinquecentoventi soggetti (37%) presentavano una risposta IgE nei confronti di almeno un allergene ani-



male disponibile (Fel d1, Fel d2, Fel d4, Can f1, Can f2, Can f3, Can f5, Equ c3, Mus m1, Bos d1), 268 (51.5%) risultavano positivi ad almeno un allergene del C. Tra questi ultimi pazienti, 183 (69.02%) presentavano IgE anti-Can f5 (in associazione ad altri allergeni del C) mentre 106 individui (57.92%) risultavano monosensibili al Can f5 (30).

Significato clinico dell'allergene Can f5.

Studi recenti hanno dimostrato, con certezza, che la sensibilizzazione allergica al Can f5 costituisce un rilevante fattore di rischio di eventi sistemici / anafilattici per contatto con liquido seminale umano in corso di rapporti sessuali (16).

Sebbene i dati della letteratura siano concordi nel rilevare elevati riscontri di IgE anti-Can f5 rispetto ad altri allergeni del C, il ruolo del Can f5 nell'induzione di sintomi respiratori rimane ancora controverso. È stato suggerito che, in età pediatrica, il Can f5 avrebbe un ruolo secondario nell'induzione di rinite allergica (accertata mediante test di provocazione nasale con allergeni ricombinanti) rispetto agli allergeni del C appartenenti alla famiglia delle lipocaline (31). Il dato è da ritenersi discutibile in considerazione dell'età, dello scarso numero di casi esaminati e dalla mancanza di dati anamnestici relativi al possibile contatto con il C maschio dei bambini sensibilizzati (32). È stato anche descritto un caso di una paziente asmatica monosensibile al Can f5 che tollerava la presenza di C femmina e non di C maschio. Gli accertamenti diagnostici effettuati con estratti preparati da C di sesso diverso hanno confermato la sensibilizzazione clinica esclusiva

nel confronti di C maschio e tolleranza al contatto con C femmina (33). Del tutto recentemente gli stessi autori hanno praticato SPT e test di provocazione congiuntivale con estratti differenziati di C maschio e femmina in un gruppo di bambini monosensibili al Can f5. I risultati hanno confermato la sostanziale tolleranza all'esposizione nei confronti dell'esemplare femmina rispetto al maschio (34). Questa verosimile sensibilità differenziata ha delle notevoli implicazioni da un punto di vista clinico, preventivo ed emotivo in quanto apre alla possibilità di poter possedere, per l'allergico al Can f5 che lo desiderasse strenuamente, un C di sesso femminile con minori rischi per le vie aeree.

Purtroppo, non ci sono ancora dati della letteratura che possano supportare l'utilità della castrazione del C maschio nel ridurre la produzione della kallikreina prostatica e quindi nell'indurre miglioramenti clinici tali da evitare l'allontanamento dell'animale.

Sensibilizzazione allergica all'allergene Can f5 in rapporto all'esposizione al C maschio

Sebbene possa sembrare ovvio che possedere un C maschio debba avere come conseguenza una sensibilizzazione più marcata al Can f5, non vi era alcuna documentazione scientifica che dimostrasse questa associazione. Recentemente abbiamo coordinato una policentrica nazionale del Gruppo di Lavoro "Task Forces Allergologia Respiratoria" che ha coinvolto 14 unità/laboratori di allergologia (35). Sono stati esaminati i risultati dei CRD effettuati nei sei

anni precedenti e selezionati solo i pazienti risultati mono-sensibili al Can f5 (n°751). I pazienti sono stati contattati via mail o telefono e ad essi è stato somministrato un questionario su sintomi clinici, modalità di esposizione e sesso prevalente dei C tenuti in casa o con cui si era in contatto al momento del prelievo ematico. Hanno accettato di partecipare 627 pazienti, essi sono stati suddivisi in tre gruppi (senza contatti con C-NDC, contatti con C femmina-FDC o maschio-MDC) sono stati inoltre registrati i livelli di IgE anti-Can f5 (classificati come bassi, medi o alti in accordo con l'azienda produttrice). Nei pazienti con bassi livelli di IgE anti-Can f5 il 19%, 20% e 61% rispettivamente appartenevano ai gruppi NDC, MDC e FDC, nei soggetti con medi livelli anticorpali il 7%, 70% e 23% rientravano nei gruppi NDC, MDC e FDC. Infine nei pazienti con alti livelli di IgE l'86%, 25% e 12% erano associate ai gruppi MDC, NDC e FDC. L'esposizione pertanto a C maschio risultava fortemente correlata ad alti livelli di IgE anti-Can f5 rispetto all'esposizione a C femmina o non contatto con C (35). Anche il titolo anticorpale anti-Can f5 (espresso in ISU-E) risultava significativamente più alto nei soggetti con contatti abituali con C maschio rispetto alla femmina / ovvero non contatto.

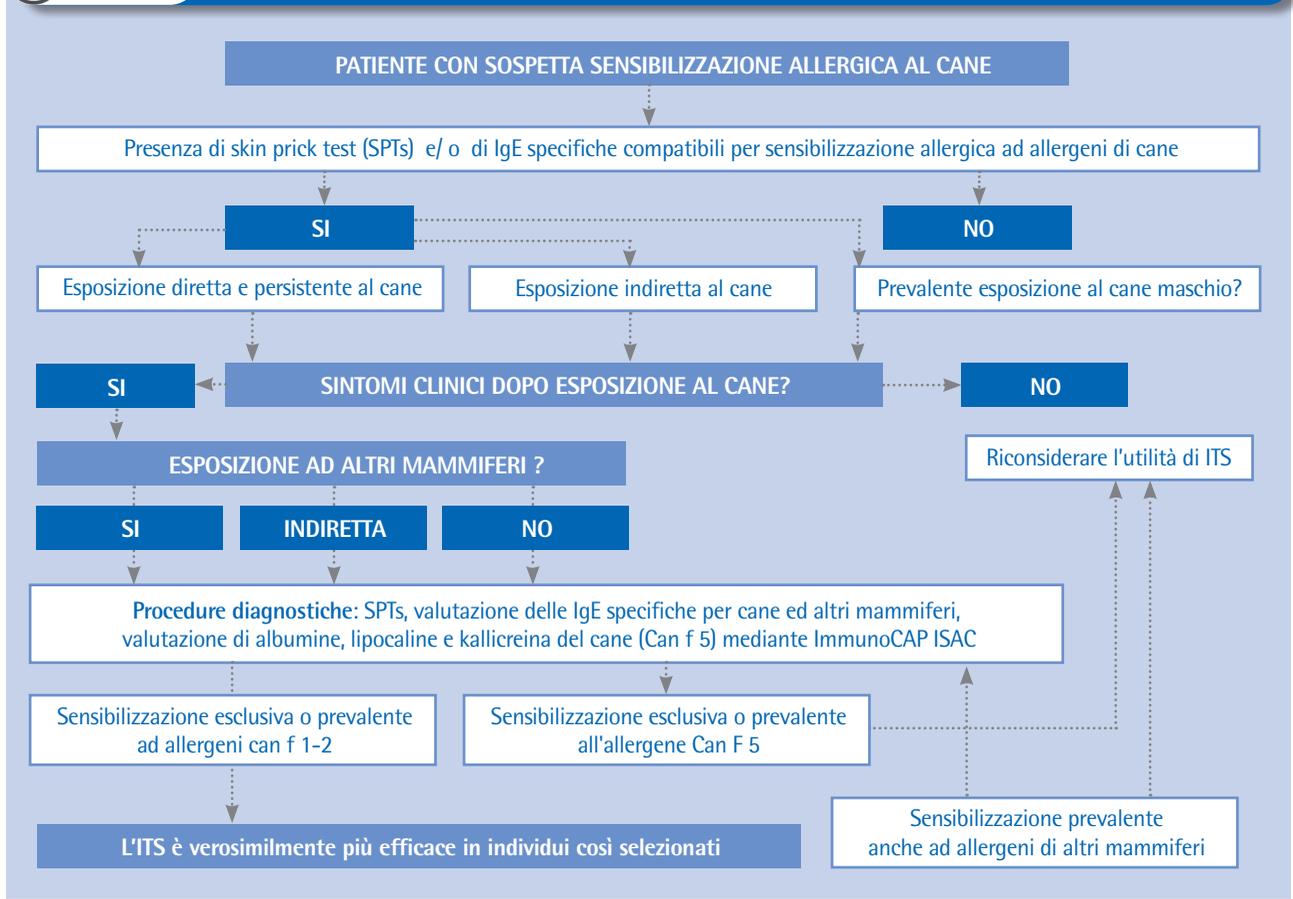
I possibili vantaggi /svantaggi della monosensibilizzazione all'allergene Can f5.

La diagnosi di monosensibilizzazione al Can f5 può essere effettuata, al momento, solo mediante diagnostica moleco-



Figura 5

Paziente con sospetta sensibilizzazione al cane



lare (CRD) a seguito (o in alternativa) ai comuni SPT. Poiché il numero dei pazienti affetti esclusivamente da tale sensibilizzazione è rilevante, e considerando anche quanto detto in precedenza, è naturale chiedersi se questa condizione rappresenti un evento favorevole o meno per gli interessi del paziente (36). Nella Figura 6 vengono schematizzati gli effetti scientificamente dimostrati (alta frequenza di sensibilizzazione, as-

soziazione ad esposizione a C maschio e rischio di eventi anafilattici durante rapporti sessuali) rispetto a quelli che andrebbero approfonditi (ruolo nelle vie aeree, cross-reattività, ITS, ubiquità, castrazione C maschio e tollerabilità C femmina). Nella stessa figura vengono riportati su una ipotetica bilancia gli effetti (ben dimostrati o da approfondire) che possono giocare un ruolo vantaggioso o meno per il paziente.

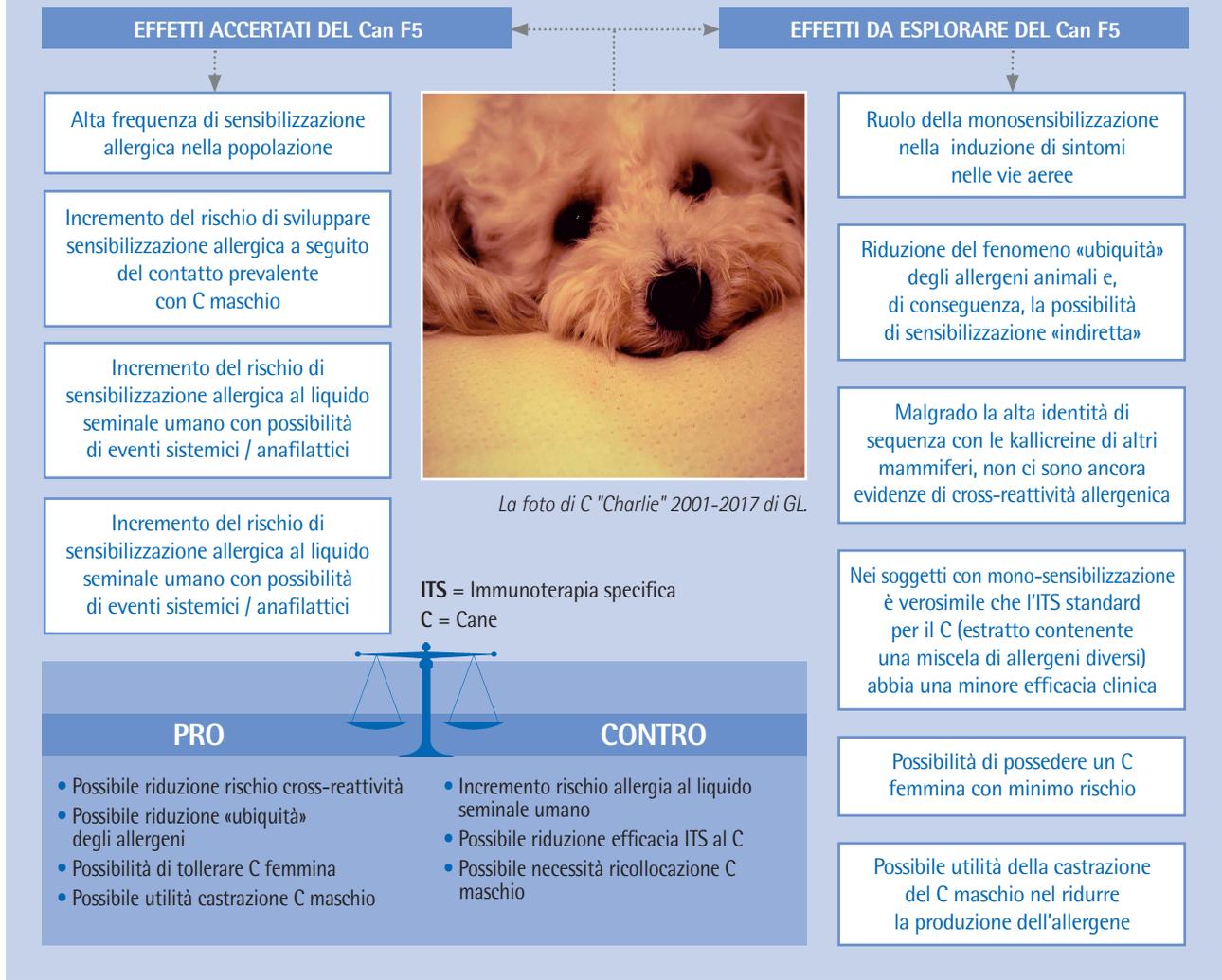
Prospettive e necessità diagnostiche future relative alla sensibilizzazione all'allergene Can f5.

Da quanto espresso in precedenza risulta evidente che la diagnostica della sensibilizzazione al C risulta essere molto più complessa ed articolata rispetto a quella del G. La molteplicità degli allergeni coinvolti e la crescente importanza del Can f5 consigliano la diagnostica molecolare come indispensabile approfondimento



Figura 6

Effetti accertati e da esplorare dell'antigene Can f5



in tutti quei casi nei quali la sensibilizzazione allergica al C risulti, dall'anamnesi e dagli SPT, clinicamente significativa e quindi sia necessario valutare l'eventuale allontanamento dell'animale e l'effettuazione dell'ITS. In considerazione dell'alta

frequenza di riscontro di anticorpi anti-Can f5 riteniamo possa essere utile una diagnostica di "screening" della eventuale sensibilizzazione differenziata C maschio-C femmina. La preparazione di estratti diagnostici a partire da materiali epiteliali

prelevati separatamente consentirebbe una prima valutazione tra le risposte degli SPT all'estratto standard rispetto agli estratti differenziati per sesso. In pazienti monosensibili al Can f5 il riscontro di risposte positive a C maschio e non alla



femmina (sia a livello di SPT che di test di provocazione congiuntivale) è stato dimostrato con estratti preparati “ad hoc” per lo studio (34). In Italia, la disponibilità futura di estratti diagnostici commerciali differenziati rimane un punto interrogativo per motivi burocratici legati alla registrazione.

Abbiamo attualmente in corso di progettazione uno studio volto a caratterizzare il comportamento di sieri di pazienti monosensibili al Can f5 cimentati con estratti diagnostici ottenuti da materiale epiteliale prelevato da C di sesso differente (Liccardi G, Mistrello G et al. dati non pubblicati).

CONCLUSIONI

L'incremento della coscienza animalista nel mondo industrializzato in associazione con il cambiamento degli stili di vita, soprattutto in ambienti urbani, hanno determinato l'instaurarsi di un rapporto molto

stretto tra animali “da compagnia” e l'uomo. Per tale motivo, i dati della letteratura riportano che lo sviluppo di sensibilizzazione allergica verso animali comuni e non (in soggetti non coinvolti professionalmente) costituisce un problema emergente nei pazienti con predisposizione allergica. I dati che abbiamo esposto ci dimostrano che differenti fattori sono implicati (in senso inibente o esaltante) nell'induzione della sensibilizzazione allergica e che questa può avvenire con o senza contatto diretto con l'animale. La possibilità di sviluppare allergia anche in maniera indiretta costituisce un possibile rischio per il paziente inconsapevole perché lo espone alla riacutizzazione dei sintomi a seguito di un contatto occasionale con un animale mai incontrato prima. Questo aspetto dovrebbe essere maggiormente considerato nella pratica clinica nei confronti di soggetti suscettibili prima dell'introduzione in casa di un “animale da compagnia” o di intraprendere attività lavorative /ricreative che

comportino il contatto con specie comuni o meno. Nei soggetti con sospetta allergopatia respiratoria e, in particolare, nei soggetti con “vocazione animalista”, la diagnostica tradizionale dovrebbe includere non solo la valutazione di allergeni di C/G ma anche di “nuovi” allergeni di mammiferi al fine di evitarne (in caso di positività) l'eventuale futura esposizione. In questi casi e allorquando si sia ritenuto necessario iniziare una ITS per C o G è consigliabile effettuare anche la diagnostica molecolare (CRD) per gli allergeni animali disponibili. Questa metodica ci consente di mettere in evidenza gli allergeni determinanti sul piano clinico nonché le famiglie allergeniche da cui derivano i frequenti casi di cross-reattività. Nel contesto della CRD una particolare attenzione andrà posta, nei pazienti con esposizione al C maschio, alla presenza di una sensibilizzazione allergica all'allergene prostatico Can f5 per le implicazioni diagnostiche e terapeutiche che può comportare.



Bibliografia

1. Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A et al. Sensitization to Common and Uncommon Pets or Other Furry Animals: Which May Be Common Mechanisms? *Transl Med UniSa*. 2016; 14: 9-14.
2. Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A et al. Sensitization to furry animals in an urban atopic population living in Naples, Italy. *Allergy* 2011; 66: 3. Liccardi G, D'Amato G, Russo M et al. Focus on cat allergen (Fel d 1): immunological and aerodynamic characteristics, modality of airway sensitization and avoidance strategies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003; 132:1-12.
4. Zeidler MR, Goldin JG, Kleerup EC et al. Small airways response to naturalistic cat allergen exposure in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1075-81.
5. D'Amato G, Liccardi G, Russo M et al. Clothing is a carrier of cat allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:577-8.
6. Liccardi G, Barber D, Russo M et al. Human hair: an unexpected source of cat allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137: 141-4.
7. Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A et al. Can the levels of Can f 1 in indoor environments be evaluated without considering passive transport of allergen indoors? *J Allergy Clin Immunol* 2013;131: 1258-59.
8. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M et al. Occupational exposure to furry animals and asthma: The complex interconnection between work and everyday life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121: 512-513.
9. Liccardi G, Calzetta L, Barrile A et al. Is the risk of developing atopic sensitization and bronchial asthma in animal laboratory workers preventable in well-defined susceptible individuals? *J Occup Health*. 2017; 59: 310-311
10. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L et al. Assessment of pet exposure by questionnaires in epi-



Bibliografia

- biological studies (but also in clinical practice!): Why the questions should be simplified? *J Asthma*. 2016; 53: 879-81.
11. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018 Feb 2; 16: 3. doi: 10.1186/s12948-018-0081-z. eCollection 2018.
 12. Liccardi G, Passalacqua G, Salzillo A et al. Is sensitization to furry animals an independent allergic phenotype in nonoccupationally exposed individuals? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21: 137-41.
 13. Liccardi G, Meriggi A, Russo M et al. The risk of sensitization to furry animals in patients already sensitized to cat/dog: An in vitro evaluation using molecular-based allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 1664-6.
 14. Liccardi G, Asero R, D'Amato M et al. Role of sensitization to mammalian serum albumin in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 421-6.
 15. Liccardi G, Bilò MB, Manzi F et al. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015; 47: 163-67.
 16. Liccardi G, Caminati M, Senna G et al. Anaphylaxis and intimate behaviour. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17: 350-355.
 17. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L et al. Dog allergen immunotherapy and allergy to furry animals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116: 590
 18. Wintersand A, Asplund K, Binnmyr J et al. Allergens in dog extracts: Implication for diagnosis and treatment. *Allergy* 2019;74: 1472-1479.
 19. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M et al. Critical aspects in dog allergen immunotherapy (DAI). May Component Resolved Diagnosis (CRD) play a role in predicting the efficacy? *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14: 1438-1441.
 20. Liccardi G, Calzetta L, Salzillo A et al. Letter to the Editor: Can dog allergen immunotherapy reduce concomitant allergic sensitization to other furry animals? A preliminary experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017; 49: 92-96.
 21. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M et al. Indoor environmental interventions for furry pet allergens: How to decrease the degree of passive transport. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1808-1809.
 22. -Ahluwalia SK, Matsui EC. Indoor Environmental Interventions for Furry Pet Allergens, Pest Allergens, and Mold: Looking to the Future. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:9-19
 23. Liccardi G, Russo M, Barber D et al. Washing the clothes of cat owners is a simple method to prevent cat allergen dispersal. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 143-4.
 24. Liccardi G, Russo M, Barber D et al. Efficacy of dry-cleaning in removing Fel d 1 allergen from wool fabric exposed to cats. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 88: 301-05
 25. Liccardi G, Barber D, Russo M et al. Effectiveness of vacuum-cleaning in removing Fel d 1 allergen from cotton fabrics exposed to cats. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007; 39: 167-9.
 26. Bettina Hauswald Sublingual immunotherapy with a carbamylated monomeric allergoidin cat-allergic patients suffering from rhinoconjunctivities and/or allergic asthma. A multicenter, cross-sectional survey *World Allergy Organ J*. 2015;8(Suppl 1):A69.
 27. Tew S, Taicher BM. A dog is a doctor's best friend: The use of a service dog as a perioperative assistant. *Case Rep Pediatr*. 2016; 2016: 9013520
 28. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor C et al. Allergy to human seminal fluid: cross-reactivity with dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: 233-39
 29. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123: 362-8.
 30. Villalta D, Milanese M, Liccardi G et al. Frequency of allergic sensitization to Can f5 in North East Italy. An analysis of 1403 ISACs 112 (Component Resolved Diagnosis) collected retrospectively. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019; 51: 186-189
 31. Käck U, Asarnoj A, Grönlund H et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142:1113-1120
 32. Liccardi G, Calzetta L, Milanese M et al. Can f 5 as a suitable marker of dog allergy: Assess male dog exposure before banning it. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143: 1657-1658.
 33. Schoos AM, Bonnelykke K, Chawes BL et al. Precision allergy: separate allergies to male and female dogs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1754-1756.
 34. Schoos AM, Chawes BL, Bloch J et al. Children monosensitized to Can f 5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Dec 19. pii: S2213-2198(19)31036-0. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.012.
 35. Liccardi G, Calzetta L, Bilò MB et al. A prevalent exposure to male dog is a risk factor for exclusive allergic sensitization to Can f5: An Italian Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract (In corso di stampa)*
 36. Liccardi G, Calzetta L, Salzillo A et al. Dog allergy: can a prevalent or exclusive sensitization to Can f 5 be considered a lucky or negative event in real life? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2018; 50: 283-285.



RECENSIONI

Cambiamenti climatici e caratteristiche del polline

Ambrosia artemisiifolia L. temperature-responsive traits influencing the prevalence and severity of pollinosis: a study in controlled conditions.

Gentili et al.

BMC Plant Biol. 2019; 19: 155.

L'Ambrosia comune (*Ambrosia artemisiifolia* L., Figura 1) è una pianta infestante originaria degli Stati Uniti, introdotta accidentalmente in Italia nel secolo scorso, e che produce polline altamente allergenico. Si stima che nei Paesi europei la prevalenza media della sensibilizzazione al polline di Ambrosia sia del 14%, arrivando al 60% in Ungheria. Tuttavia, secondo gli studiosi tali valori sono destinati ad aumentare a causa di molteplici fattori. Da un lato, l'intensificarsi degli scambi commerciali internazionali e i cambiamenti d'uso del suolo favoriscono una maggior diffusione della pianta e, dall'altro, i cambiamenti climatici, in particolare l'aumento delle temperature e delle concentrazioni di anidride carbonica (CO₂), portano a una fioritura anticipata e a una maggior produzione di polline. Inoltre, recenti studi evidenziano un effetto delle alterazioni ambientali anche sul potenziale allergenico intrinseco del polline: alcuni fattori, come l'aumento dei livelli di CO₂ e di biossido d'azoto (NO₂), sembrano essere in grado di modulare la sintesi o di indurre specifiche modificazioni degli allergeni. Nel complesso, il risultato è un aumento dell'esposizione agli allergeni pollinici, sia in termini spaziali che temporali, e dell'allergenicità del polline, con un conseguente e crescente impatto sulla salute umana.

In questo lavoro condotto presso l'Università di Milano-Bicocca, in collaborazione con la Clinica San Carlo di Paderno Dugnano (MI) e del Reparto Ricerche di Lofarma si è valutata l'influenza che diverse temperature possono esercitare sull'*A. artemisiifolia* in termini di prevalenza della pollinosi: crescita, fioritura e allergenicità del polline. Le piante sono state fatte crescere in condizioni controllate (utilizzando camere di crescita con identiche condizioni di luce-buio (15:9 ore) e umidità (65%), ma a diverse temperature: basse (LT, low temperature): 18–14 °C luce-buio; intermedie (IT, intermediate temperature): 24–20 °C luce-buio; alte (HT, high temperature): 30–26 °C



Figura 1. Esempio di *Ambrosia artemisiifolia* L.

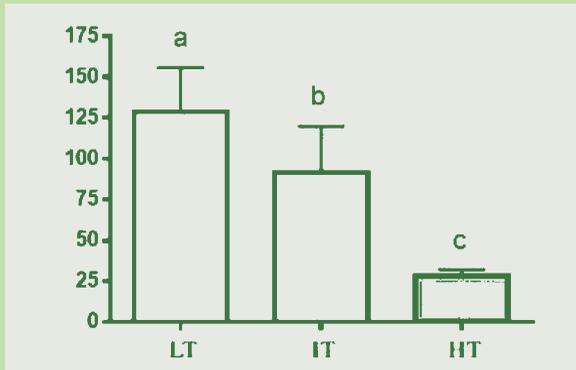
(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ambrosia_artemisiifolia_10444.jpg)

luce-buio. I semi di Ambrosia sono stati prelevati in un sito rurale vicino a Milano e sono stati conservati per 3 mesi a 4 °C al buio, al fine di simulare l'esposizione al freddo invernale (vernalizzazione). Successivamente, sono stati posti a germinare in capsule Petri (150 semi per piastra, 5 piastre per camera), e in parallelo su terriccio (pH 6-6,5; 300 semi per camera). Il tasso di germinazione è stato calcolato dopo 6 settimane. Per ogni condizione di temperatura, sono state trasferite 51 piantine in vaso e fatte crescere per 4 mesi, fino alla produzione di seme, misurandone settimanalmente l'altezza massima, l'espansione laterale, il numero di infiorescenze maschili e femminili. A fine crescita è stata analizzata la biomassa delle piante, determinando il peso secco delle parti aeree (fusto, foglie, fiori). L'inizio della fioritura è stato valutato sulla base dell'emissione della prima e della seconda infiorescenza maschile e del fiore femminile.

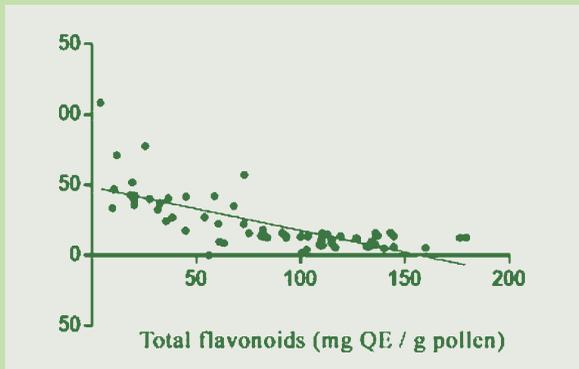
Il polline maturo è stato raccolto da 20 piante LT, 25 IT e 19 HT, e sono stati preparati estratti proteici solubili risospesando il polline in una soluzione acquosa contenente inibitori delle proteasi. Per ogni



Figura 2 A. Contenuto totale medio di flavonoidi negli estratti di polline di Ambrosia alle diverse temperature di crescita.



B. Analisi di regressione lineare tra contenuto totale di flavonoidi e allergenicità totale ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,5198$).



pianta sono stati analizzati indipendentemente 3 estratti di polline e valutata la capacità di legame alle IgE usando un pool di sieri di pazienti allergici al polline di Ambrosia ($n = 12$), precedentemente selezionati sulla base di prove cliniche. Analisi in Immunoblotting mono e bi-dimensionali (1D e 2D) sono state effettuate per identificare eventuali variazioni specifiche indotte dalla temperatura sul profilo

degli allergeni, riconosciuti dal pool di sieri di pazienti allergici. Le bande immunoreattive sono state prelevate dai gel corrispondenti e analizzate mediante cromatografia liquida con spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS), al fine di identificare le proteine specifiche.

E' stato misurato anche il contenuto di flavonoidi negli estratti di polline, mediante metodi colorimetrici, e sono stati condotti esperimenti Slot Blot con estratti di polline commerciale di Ambrosia in presenza di quantità crescenti del bioflavonoide rutina (quercetina-3-O-rutinoside), sempre usando il pool di sieri di pazienti allergici.

I risultati hanno mostrato una significativa riduzione della germinazione a basse temperature (61% LT vs 81% IT e HT). A tutte le diverse temperature testate, le piante hanno completato il loro ciclo vitale e prodotto una biomassa simile, mostrando quindi una grande plasticità di sviluppo che le porta a tollerare ampi intervalli di temperatura.

Tuttavia, sono state osservate differenze nel portamento delle piante: quelle LT infatti erano significativamente più basse e presentavano un maggior sviluppo laterale, un possibile adattamento della pianta per ridurre la dispersione di calore e di umidità. Inoltre, sebbene le piante a LT presentassero un maggior numero di infiorescenze maschili, fiorivano più tardi, circa 4-5 settimane dopo le piante IT e HT.

E' stato poi osservato che il potenziale allergenico del campione HT era aumentato rispetto ai campioni LT, una volta rapportati i valori in termini di contenuto proteico. Per chiarire le ragioni di tali differenze, sono stati analizzati i loro profili allergenici mediante Immunoblotting 1D e 2D.

I dati hanno evidenziato importanti differenze tra i campioni HT e LT: i principali allergeni identificati in polline HT sono stati Amb a 1 (varie isoforme), Amb a 11 e due proteine IgE-reattive, non ancora inserite nel database ufficiale IUIS ma già identificate. Un'altra proteina simile alla trioso fosfato isomerasi è stata riconosciuta dai sieri in immunoblotting 1D.

Negli estratti di polline LT, le principali proteine IgE-reattive sono state: Amb a 11, Amb a 12, una proteina simile all'UDP-glucosio pirofosforilasi e una simil PCC13-62 (disiccation-related protein). Da notare che Amb a 12 e la proteina UDP-glucosio pirofosforilasi-simile sono state individuate solo negli estratti LT e che, sebbene le isoforme Amb a 1 fossero presenti allo stesso modo nei campioni di polline LT e HT, solo quelle presenti nei campioni HT venivano riconosciute, ad eccezione dell'isoforma Amb a 1.03, debolmente riconosciuta anche negli estratti LT.

L'ultima fase del lavoro è stata indirizzata a comprendere le ragioni delle differenze tra i profili allergenici di piante HT e LT, in parti-



colare il motivo del debole riconoscimento di Amb a 1 nelle piante LT. Sulla base di dati di letteratura secondo cui l'interazione delle proteine allergeniche con i flavonoidi limita il legame con le IgE, si è determinato sia il contenuto di flavonoidi nei diversi estratti HT, IT e LT, che l'effetto di quantità crescenti di rutina sulla reattività IgE degli stessi. I risultati suggeriscono che i flavonoidi giochino un ruolo nel modulare l'allergenicità del polline di Ambrosia; in particolare si è osservato che la concentrazione dei flavonoidi diminuiva con l'aumentare della temperatura (Fig. 2, a) mentre il legame delle IgE diminuiva all'aumentare della concentrazione di rutina (Fig. 2, b). Questo spiegherebbe il ridotto legame delle IgE ad Amb a 1 nell'estratto LT, più ricco di flavonoidi.

In conclusione, i risultati dello studio hanno messo in evidenza una grande plasticità di sviluppo che porta ad un'ampia tolleranza alla temperatura da parte dell'Ambrosia. La temperatura regola sia alcuni tratti morfo-funzionali vegetativi e riproduttivi della pianta che l'allergenicità dei pollini rilasciati dalla stessa; questo può influenzare la gravità dei sintomi allergici nei soggetti affetti da una allergia al polline di Ambrosia.

Succo di tarassaco: rimedio fitoterapico o causa di peggioramento?

Oral ingestion of dandelion juice for vesicular hand eczema: treatment or challenge?

Paulsen M. M.

Contact Dermatitis 2020. doi: 10.1111/cod.13473.

L'autore di questo studio pone l'attenzione su alcuni rischi legati all'uso dei rimedi fitoterapici. Come noto, la fitoterapia utilizza piante e preparazioni da esse derivate a scopo terapeutico. Una pianta conosciuta fin dai tempi antichi per le sue proprietà curative è il dente di leone o tarassaco (*Taraxacum officinale* Weber ex F.H.Wigg) (Figura 1).

Questa comune pianta erbacea perenne appartiene alla famiglia delle Asteraceae (Compositae) e alla sottofamiglia delle Cichorioideae, che include numerose piante commestibili, come lattuga, radicchio, indivia e carciofo. In fitoterapia il tarassaco viene impiegato soprattutto

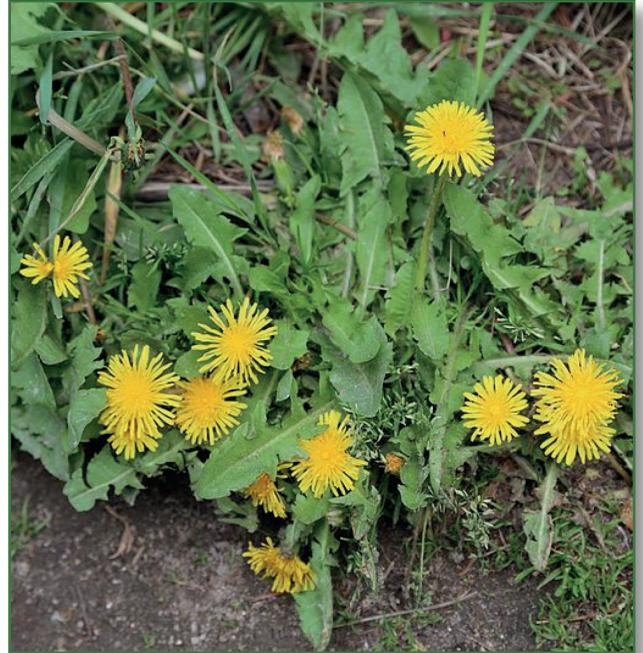


Figura 1. Esemplare di tarassaco

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Common_dandelion_Taraxacum_officinale_flowers.jpg

per l'effetto diuretico delle foglie e per quello coleretico, cioè in grado di favorire la secrezione biliare, delle radici.

In una recensione del 2003 sulla fitoterapia in dermatologia (1), veniva riportato un uso particolare del tarassaco: una donna aveva tenuto sotto controllo l'eczema vescicolare alla mano, probabilmente correlato al fumo di sigaretta, ingerendo regolarmente tintura di tarassaco. L'eczema vescicolare, o disidrosi, è una forma di eczema caratterizzata dalla comparsa di piccole vescicole, spesso pruriginose, su mani e piedi. (Figura 2).

Sulla base di questa osservazione è stato condotto uno studio pilota con l'intento di verificare l'effetto del succo di tarassaco in un gruppo ristretto di pazienti adulti con eczema vescicolare della mano da almeno un anno. I pazienti, tutti con patch test negativo a tutti gli allergeni di Compositae negli ultimi tre anni, sono stati reclutati dalla clinica ambulatoriale. Ulteriori criteri di esclusione erano: trattamento con corticosteroidi sistemici o altri farmaci immunosoppressori



Figura 2. Mano con eritema disidrotico

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dyshidrosis.jpg>

negli ultimi tre mesi, gravidanza, allattamento, malattie del fegato o della cistifellea. Sulla base delle informazioni dell'ESCOPE (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), è stato chiesto ai partecipanti (n = 4, donne, età tra i 27 e 57 anni) di bere due volte al giorno per 20-30 giorni, del succo di tarassaco biologico (10 ml) commerciale, ottenuto da foglie e radici fresche.

La gravità dell'eczema della mano è stata valutata nelle pazienti calcolando il punteggio HECSI (Hand ECzema Severity Index), un indice che tiene in considerazione estensione, caratteristiche e intensità dell'eczema. Tre pazienti, nessuna delle quali fumatrice, hanno completato lo studio: la prima (27 anni) aveva un punteggio HECSI di 3 alla prima e ultima visita; la seconda (57 anni) un punteggio di 82 alla prima visita e di 42 all'ultima, e la terza (44 anni) punteggi di 32 e 28, rispettivamente, alla prima e ultima visita. La quarta paziente (43 anni) ha invece dovuto sospendere il trattamento dopo una settimana a causa del peggioramento dell'eczema e dell'insorgenza di disturbi intestinali probabilmente causati dalla ingestione di succo di tarassaco.

I risultati dello studio non hanno evidenziato alcun effetto clinica-

mente rilevante del succo di tarassaco sull'eczema vescicolare della mano. L'Autore commenta che questo potrebbe essere legato alla breve durata del trattamento e/o a un dosaggio troppo basso (10 ml invece dei 20 ml suggeriti dal produttore) e che l'effetto potrebbe essere maggiore nei fumatori. Inoltre, lo stesso ipotizza che sulla paziente del lavoro originale il trattamento avesse avuto un effetto preventivo più che curativo.

Dallo studio emergono però altre informazioni importanti, derivate dal caso della paziente che ha avuto un peggioramento dei sintomi dopo l'utilizzo di succo di tarassaco. La donna aveva in precedenza sviluppato reazioni positive al patch test con nichel 200 µg/cm², limonene 1%, estratto di pianta di pomodoro e una dubbia reazione positiva a lattuga. Al fine di individuare un'eventuale sensibilizzazione da contatto al tarassaco, la paziente è stata sottoposta a patch test con estratto di tarassaco al 2,5% in vaselina e con succo di tarassaco puro e diluito al 50%, 10% e 1% in soluzione acquosa. Sono state utilizzate Finn Chambers su cerotto Scanpor applicato sulla schiena per 2 giorni e con letture al giorno 3 e 7, secondo le linee guida dell'ESCD (European Society of Contact Dermatitis). I risultati hanno evidenziato solo una dubbia reazione positiva con infiltrazione ai margini, al succo di tarassaco non diluito. Gli altri test sono risultati negativi. Al contrario i patch test con succo di tarassaco puro sono risultati positivi per un paziente sensibilizzato alle Compositae, con reazioni positive sia al mix di Compositae che all'estratto di tarassaco; in aggiunta quest'ultimo è risultato anche positivo alla miscela di lattoni sesquiterpenici, composti naturali presenti in molte piante, in particolare nelle Compositae.

In conclusione, il lavoro oltre a non rilevare effetti benefici del tarassaco sulla disidrosi della mano, mette anche in guardia sul rischio di effetti collaterali imprevedibili nell'uso di preparazioni fitoterapiche, soprattutto in pazienti con dermatite allergica da contatto alle piante. Questo a causa delle possibili reattività crociate tra composti simili o strettamente correlati presenti in diverse famiglie di piante, e non solo verso una particolare famiglia di piante.



Bibliografia

1. Dattner A M. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to the future. *Dermatologic Therapy* 2003; 16(2): 106-113.



Epigenetica placentale e sensibilizzazione allergica.

Epigenetic Modifications in Placenta are Associated with the Child's Sensitization to Allergens

Harb et al.

BioMed Res Int. 2019; 2019:1315257. doi: 10.1155/2019/1315257.

Si ritiene che esposizioni prenatali o nella prima infanzia a determinati fattori ambientali, come vivere in aree urbane o rurali, possano influenzare la programmazione del sistema immunitario e rappresentare fattori di rischio per lo sviluppo successivo di allergie, e che tale effetto sia mediato da meccanismi epigenetici. L'epigenetica studia i cambiamenti ereditabili nell'espressione genica che si verificano senza modifiche nella sequenza del DNA; tale regolazione avviene attraverso modificazioni biochimiche, come la metilazione del DNA e modificazioni degli istoni, attorno ai quali il DNA si avvolge (ad es. acetilazione degli istoni (Figura 1).

Questi meccanismi potrebbero rappresentare il collegamento tra esposizioni intrauterine ambientali e sviluppo di allergie. Gli autori del lavoro qui descritto hanno ipotizzato che nella placenta, l'acetilazione degli istoni nei promotori di geni immunoregolatori correlati all'allergia, sia associata allo sviluppo della sensibilizzazione agli allergeni nel bambino.

Per testare questa ipotesi, hanno analizzato una parte della popolazione dello studio ALADDIN (Assessment of Lifestyle and Allergic Disease During Infancy), uno studio prospettico di coorte su famiglie con diversi stili di vita: antroposofico, in parte antroposofico o convenzionale (1). Lo stile di vita antroposofico segue i principi della scuola di antroposofia, fondata all'inizio del XX secolo da Rudolf Steiner, ed è caratterizzato da una dieta prevalentemente biologica, con notevoli quantità di verdure fermentate (ricche di lattobacilli vivi) e da un uso limitato di antibiotici e vaccinazioni. Donne in gravidanza (25°- 37° settimana gestazionale) sono state arruolate tra il 2004 e il 2007 (n = 330), presso centri per la salute materno-infantile di tipo antroposofico e non, nell'area di Stoccolma (Svezia). Lo stile di vita delle famiglie

è stato determinato sulla base del tipo di struttura sanitaria scelta e dei risultati di un questionario, compilato dai genitori a due mesi dalla nascita. Nel presente studio sono state incluse 173 famiglie: 25 dal gruppo antroposofico, 105 da quello parzialmente antroposofico e 43 da quello non antroposofico.

È stata determinata la sensibilizzazione IgE dei genitori a un mix di 11 aeroallergeni (ImmunoCAP Phadiatop™). Lo sviluppo della sensibilizzazione IgE ad alcuni allergeni alimentari e aeroallergeni nei bambini è stata seguita dai 6 mesi ai 5 anni. Sul sangue prelevato dai bambini all'età di 6, 12 e 24 mesi sono stati analizzati IgE totali e per specifiche per 7 allergeni comuni (uovo di gallina, latte di mucca, arachidi, gatto, cane, betulla e *Phleum pratense* L.) mediante ImmunoCAP. Sui campioni dei bambini di 5 anni sono state effettuate analisi per un mix allergeni alimentari (grano, uova, latte di mucca, soia, arachidi e pesce) e per gli aeroallergeni Phadiatop™. In caso di positività a questi test, sono state condotte ulteriori analisi.

Da ogni placenta a termine sono state ottenute biopsie per indagini istopatologiche e per le analisi epigenetiche mediante immunoprecipitazione della cromatina seguita da PCR quantitativa (quantitative Polymerase Chain Reaction). Nello specifico, sono state analizzate l'acetilazione dell'istone H3 e dell'istone H4 nei promotori di 6 geni immunoregolatori correlati all'allergia quali CD14 (molecola CD14), FOXP3 (Forkhead box P3), HDAC4 (istone deacetilasi 4), INFG (interferone gamma), IL13 (interleuchina 13) e SH2B3 (proteina adattatrice SH2B 3). I risultati dei test allergologici hanno mostrato differenze significative tra il gruppo antroposofico (+ parzialmente antroposofico) e quello non antroposofico. È stata, infatti, osservata una minore prevalenza di sensibilizzazione, in particolare ad allergeni alimentari, nei bambini di famiglie con stile di vita antroposofico. Dalle analisi istopatologiche delle biopsie sulla placenta non è emersa alcuna differenza significativa tra i gruppi, né alcuna associazione con la sensibilizzazione agli allergeni nei bambini.

Non è stato rilevato alcun effetto dello stile di vita sull'acetilazione degli istoni nella placenta, e nemmeno dopo prestratificazione secondo il sesso del bambino. Il risultato prin-

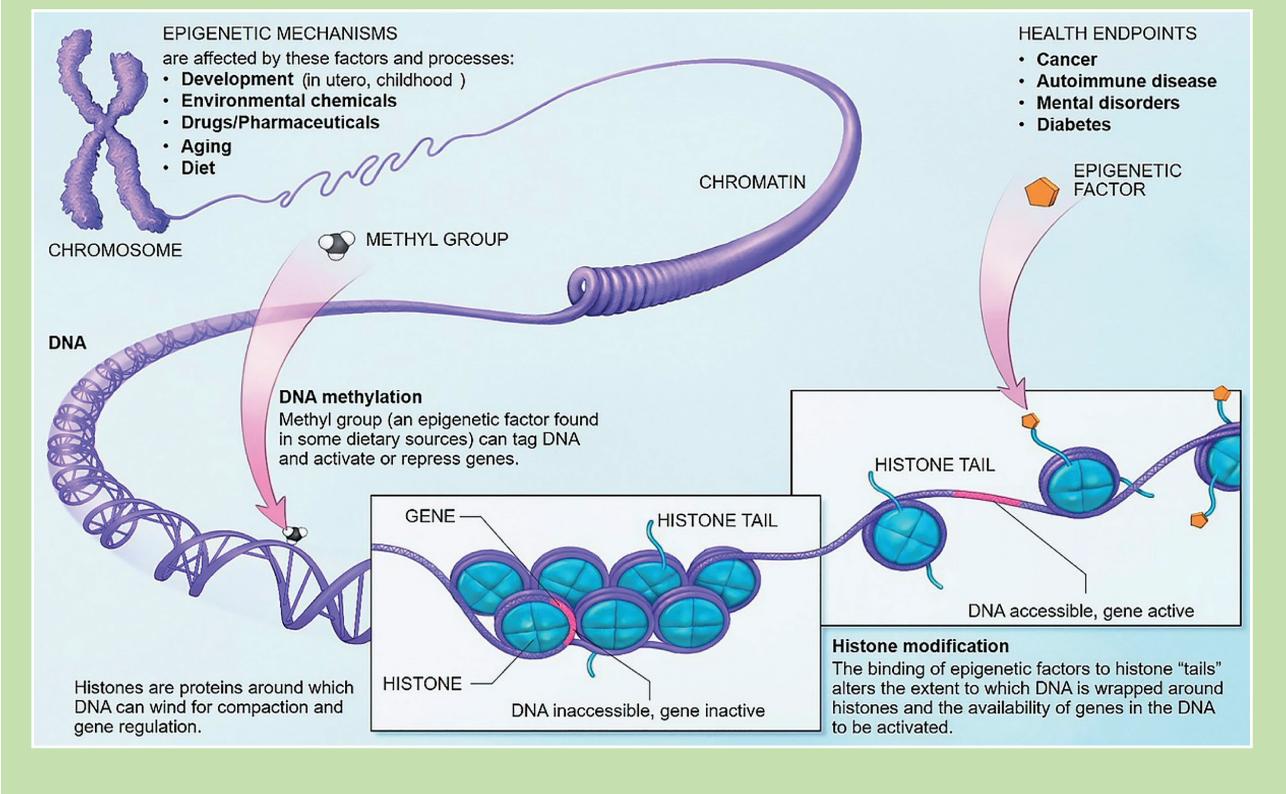


cipale dello studio è che i livelli di acetilazione degli istoni nei promotori di 3 geni, IFNG, HDAC4 e SH2B3, si è rivelato predittivo per lo sviluppo di sensibilizzazione allergica nei bambini seguiti dai 6 mesi ai 5 anni. Nello specifico, una minor sensibilizzazione agli allergeni alimentari era associata a livelli più elevati di acetilazione dell'istone H3 in IFNG nei maschi e dell'istone H4 in HDAC4 nelle femmine, e ad una maggiore acetilazione di H3 in SH2B3 nei bambini nati in famiglie non antroposofiche. Per quanto riguarda gli aeroallergeni, una minor sensibilizzazione era associata a una maggior acetilazione dell'istone H4 in HDAC4 nelle femmi-

ne. Non sono state osservate associazioni significative tra i livelli di acetilazione degli istoni ai promotori di CD14, IL13, FOXP3 e lo sviluppo della sensibilizzazione agli allergeni. I ricercatori hanno poi condotto analisi delle curve ROC (Receiver Operating Characteristics), per valutare quanto i modelli di regressione usati fossero in grado di prevedere la sensibilizzazione agli allergeni. L'analisi delle curve e il calcolo dei valori AUC (Area Under the Curve), che fornisce una misura del potere discriminante del test, hanno suggerito che il potere predittivo dei modelli è piuttosto limitato. In conclusione, questo è il primo studio che mostra un'as-

Figura 1

Meccanismi epigenetici



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Epigenetic_mechanisms.jpg



sociazione tra i cambiamenti nell'acetilazione degli istoni a livello della placenta e lo sviluppo della sensibilizzazione allergica nelle prime fasi di vita, e un loro controllo potrebbe quindi avere un potenziale predittivo sullo sviluppo della sensibilizzazione ad allergeni nel bambino entro i primi 5 anni dalla nascita.



Bibliografia

1. Stenius F, Swartz J, Lilja G, Borres M, Bottai M, Pershagen G, Scheynius A, Alm J. Lifestyle factors and sensitization in children – the ALADDIN birth cohort. *Allergy* 2011; 66: 1330–1338.

Il polline del luppolo e allergia: quello della birra è meno allergenico?

IgE Cross-Reactivity between *Humulus japonicus* and *Humulus lupulus*

K.Y. Jeong, J.Lee, G.Mistrello et al
Yonsei Med J. 2018 Sep 1; 59(7): 852–856.

Il polline di luppolo del Giappone (*Humulus japonicus*, *Humulus j.*) è una delle maggiori cause di pollinosi nell'Est asiatico, incluso il Nord della Cina. La diagnosi di questa specifica allergia dipende dalla qualità degli estratti commerciali preparati partendo dal polline in questione. Tale polline viene raccolto da piante che crescono spontaneamente in terreni incolti e questo ne limita la quantità disponibile per la preparazione di estratti ad uso diagnostico, ma soprattutto terapeutico. Al contrario il polline del luppolo comune (*Humulus lupulus*) che causa sensibilizzazione allergica in particolare nei lavoratori dell'industria della birra, sarebbe disponibile in grandi quantità visto che le piante di *Humulus l.* sono largamente coltivate in Italia (Figura 1).

Tenendo in considerazione che le specie di luppolo in que-

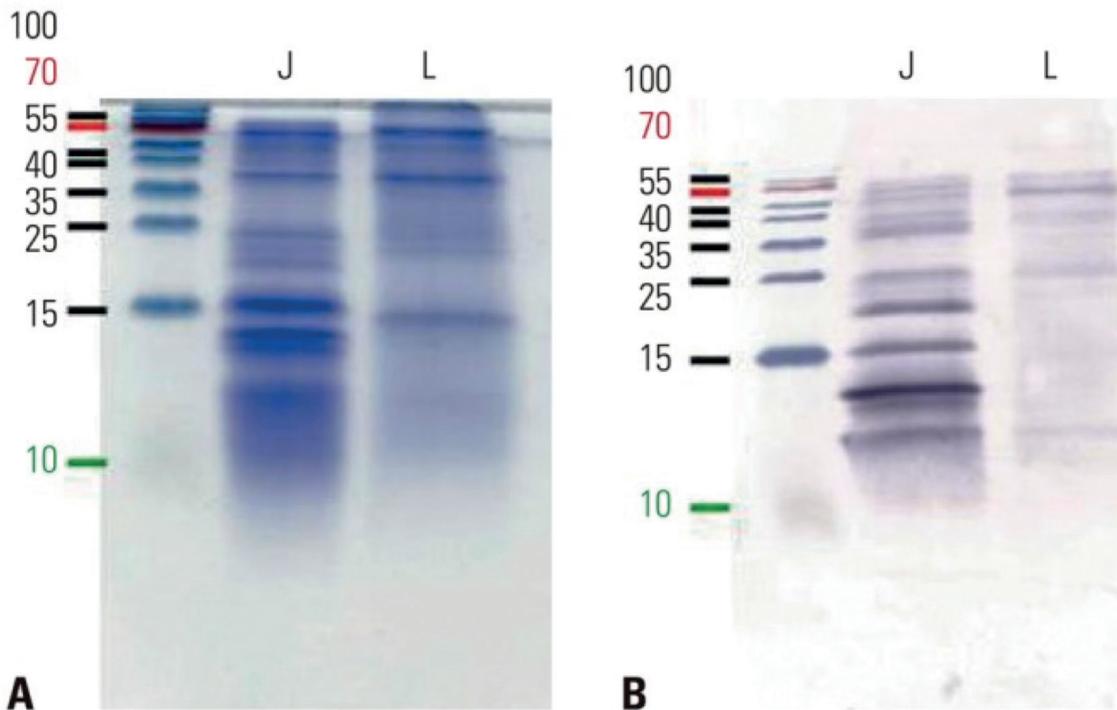


Figura 1. Coltivazione su larga scala dell'*Humulus l.*

stione sono strettamente correlate, appartenendo entrambe alla famiglia delle *Cannabaceae* (di cui fa parte anche la *Cannabis sativa*), era ragionevole aspettarsi un elevato livello di *IgE cross-reactivity* tra esse. Gli autori di questo articolo, frutto della collaborazione tra il Reparto Ricerche Lofarma ed un gruppo di allergologi coreani, hanno messo a confronto i due estratti usando una serie di metodologie atte a dimostrare che il polline di *Humulus l.* poteva rappresentare una valida alternativa all'*Humulus j.* nella preparazione di estratti ad uso diagnostico e terapeutico da usare nei Paesi dove tale polline è presente. Gli estratti sono stati quindi preparati usando la stessa procedura, per poi essere messi a confronto mediante SDS-PAGE e immunoblotting, quest'ultimo mediante l'impiego di un pool di sieri di pazienti con positività al polline di *Humulus j.* in



Figura 2

Profilo proteico (A) e profile allergenico (B) dell'estratto di *Humulus j.* (J) e *Humulus l.* (L).

termini di storia clinica, IgE e prick skin test. Questa prima serie di esperimenti ha messo in evidenza una differenza significativa tra i due estratti, sia nel profilo proteico che in quello allergenico (Figura 2). In particolare più componenti nel range 11-70 kDa risultano presenti nell'estratto di *Humulus j.* e, ancor più importante, che a livello della componente 12 kDa, ritenuta costituire l'allergene maggiore, si può osservare una intensa reattività IgE solo nei confronti di quella dell'estratto di *Humulus j.*, essendo al contrario assente nei confronti dell'estratto di *Humulus l.* La scarsa cross-reattività tra *Humulus j.* e *Humulus l.* era altresì confermata dagli esperimenti di elettroforesi bidimensionale. Mentre alcuni spot IgE-reactive nel range 11-

20 kDa erano presenti nell'estratto di *Humulus j.*, nessuno di questi veniva osservato per l'estratto di *Humulus l.*

In conclusione gli autori hanno affermato che non vi è una significativa IgE cross-reattività tra estratti di polline di *Humulus j.* e *Humulus l.* e quindi il polline di quest'ultimo non può essere usato come alternativa a quello di *Humulus j.* nella preparazione di estratti ad uso diagnostico e terapeutico da impiegare nelle individuazione di soggetti specificatamente allergici all'*Humulus j.* Alla luce di queste evidenze gli autori si augurano quindi che qualche azienda agricola inizi una coltivazione su larga scala di questa pianta in modo da avere a disposizione la quantità di polline necessaria per gli scopi ricordati prima.

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

Anno 39, 2020 - Volume 38, n. 1

DIRETTORE RESPONSABILE
Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO
Maura Fattorini

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



AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

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

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

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

In copertina:
Aurora boreale in Finlandia.

Sognate di vedere l'aurora boreale? L'inverno è il periodo migliore per vivere questa magia dell'universo che ti lascia senza fiato. Tra i luoghi più gettonati (anche perché, almeno per noi, più facilmente raggiungibili) per vedere l'aurora boreale c'è la Lapponia (per es. Rovaniemi, dove si trova il celebre villaggio di Babbo Natale), in Finlandia. Se poi si vuole godere al meglio la straordinarietà del fenomeno, lo si può fare stando comodamente al caldo in uno dei tanti igloo, strutture panoramiche appositamente costruite per poter ammirare dal tetto l'incredibile danza di luci colorate, verdi, azzurre, viola, arancioni, gialle. Pur avendo scelto la giusta destinazione, non si può però dare per scontato di poter vedere l'aurora boreale. La sua apparizione e intensità è determinata infatti dall'attività solare e la sua posizione dipende dal campo magnetico terrestre. Infatti questo fenomeno luminoso strabliante è da attribuire, ad una collisione tra particelle cariche di elettricità di origine solare (vento solare) con la ionosfera terrestre (a 100-500 km di altitudine). Tali particelle eccitano gli atomi dell'atmosfera (ossigeno, ozono ed altro che fungono da scudo terrestre), i quali poi diseccitandosi, emettono luce a varie lunghezze d'onda, formando le scie colorate tipiche dell'aurora boreale.



Fotografia: Shutterstock

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