

Parole chiave

Rinite • Asma • Allergeni inalanti • Immunoterapia specifica •
Sottocutanea • Sublinguale

L'immunoterapia specifica con allergeni inalanti

C. INCORVAIA¹, G. PASSALACQUA², A. FIOCCHI³, G. COLOMBO⁴, M. LANDI⁵, S. TRIPODI⁶, G.W. CANONICA⁷
E GRUPPO DI STUDIO IMMUNOTERAPIA SPECIFICA: A.M. ALOIA, A. ARUANNO, D. CALABRÒ, M. CAMINATI, E. CIMIGNOLI,
G. CIPRANDI, E. COMPALATI, M.A. CRIVELLARO, M. DI GIOACCHINO, P. FANTINI, F. GANI, A. GIOVANE, C. LOMBARDI,
E. MAGGI, F. MARCUCCI, W. MARROCCO, G. PAJNO, E.A. PASTORELLO, V. PATELLA, M. PIANTANIDA, S. POTO, V. SABATO,
R.C. SAMBUGARO, M. SCHIAPPOLI, D. SCHIAVINO, G. SENNA, C. UASUF, S. VOLTOLINI

¹ Allergologia/Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano; ² Allergologia e Malattie Respiratorie, Università di Genova;

³ Divisione di Pediatria, Dipartimento di Medicina Infantile e Materna, Ospedale Melloni, Milano; ⁴ Unità di Allergologia e Immunologia Clinica, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ⁵ Gruppo di Cure Primarie Pediatriche, ASL TO 1, Torino; ⁶ Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale S. Pertini, Roma; ⁷ Allergologia e Malattie Respiratorie, Università di Genova

Riassunto

L'immunoterapia specifica con allergeni è l'unico trattamento che agisce sulle cause e non solo sui sintomi dell'allergia respiratoria, che comprende la rinite e l'asma. Attualmente, tale terapia può essere attuata mediante due vie di somministrazione, costituite dall'immunoterapia sottocutanea (SCIT) e dall'immunoterapia sublinguale (SLIT). Ambedue le forme dispongono di ampia dimostrazione di efficacia clinica, basata su una serie di meta-analisi, ma la SCIT è parzialmente limitata da un problema di sicurezza, dato che, sebbene raramente, possono verificarsi gravi reazioni avverse di tipo sistemico, mentre la SLIT ha un profilo di sicurezza molto soddisfacente. Il meccanismo d'azione è simile nelle due forme di immunoterapia e consiste in modificazioni, attraverso la presentazione degli allergeni contenuti nell'estratto da parte delle "antigen presenting cells", dell'assetto dei linfociti T e del profilo di produzione citochinica. Infatti, dalla prevalenza Th2 tipica della flogosi allergica i soggetti trattati con immunoterapia dimostrano lo sviluppo di una prevalenza Th1 e di linfociti T regolatori. Gli sviluppi futuri sembrano potersi basare sull'introduzione di nuovi materiali e di nuove vie di somministrazione, quali la via epicutanea e la via intralinfonodale, che in studi preliminari sono apparse promettenti.

Indicazioni e aspetti pratici dell'immunoterapia sottocutanea

INTRODUZIONE

L'immunoterapia sottocutanea, oggi nota internazionalmente con la sigla SCIT, è stata introdotta 100 anni fa da Leonard Noon¹. Allora, il trattamento non poteva che essere empirico, dato che le conoscenze sugli allergeni e sul sistema immunitario erano quasi nulle. Il periodo dell'empirismo durò fino al 1954 quando, pur essendo ancora scarse le conoscenze fisiopatologiche, venne per la prima volta utilizzato il metodo scientifico del trial randomizzato e controllato per valutare l'efficacia della SCIT². Il significativo sviluppo delle conoscenze avvenuto negli anni settanta e ottanta portò infine a una serie di trial controllati con placebo che defi-

nirono scientificamente la SCIT, consentendo di individuare per i più importanti allergeni (polline di graminacee e di ambrosia, acari della polvere, epiteli animali), la dose di mantenimento in mcg di allergene maggiore associata a efficacia clinica³. Tuttavia, la disponibilità negli anni ottanta di estratti ad elevata potenza biologica e poco o nulla standardizzati ha fatto emergere, a causa di una serie di reazioni avverse ad esito fatale^{4,5} il problema della sicurezza, che ha poi portato all'introduzione delle vie non iniettive di somministrazione⁶.

Il numero crescente di studi ha reso possibile l'utilizzazione dello strumento della meta-analisi, che in base alla classificazione di Shekelle⁷ permette di attribuire un livello crescente di evidenza scientifica, da un grado minimo (D, basato su opinioni di esperti) a un grado massimo (A, basato su studi controllati in doppio cieco contro placebo). In particolare, il livello 1a definisce l'evidenza basata su meta-analisi. Tale modello ha improntato negli anni passati

i documenti di consenso internazionali sull'immunoterapia specifica^{8,9} e viene utilizzato anche nel presente documento promosso dalla Federazione delle Società Italiane di Immunologia, Allergologia e Immunologia Clinica (IFIACI). Sono attualmente disponibili 4 meta-analisi sull'efficacia della SCIT, 3 delle quali hanno avuto come oggetto l'asma allergico e una la rinite allergica.

EFFICACIA DELLA SCIT NELL'ASMA

La prima meta-analisi sulla SCIT è stata eseguita nel 1995, quando erano disponibili 20 studi randomizzati in doppio cieco contro placebo su pazienti con asma allergico¹⁰. Sono state osservate differenze significative a favore del trattamento attivo riguardo al miglioramento dei sintomi allergici [odds ratio (OR) 3,2, intervalli di confidenza (IC) del 95% 2,2-4,9], alla riduzione della terapia farmacologica (OR 4,2, IC95% 2,2-7,9) e alla riduzione dell'iperreattività bronchiale, che è una caratteristica importante dell'asma (OR 6,8, IC95% 3,8-12). Le conclusioni degli Autori di questa prima meta-analisi furono che, sebbene i benefici della SCIT avrebbero potuto essere sovrastimati a causa di possibili risultati negativi di studi non pubblicati, sarebbero stati necessari 33 di tali studi per rovesciare i risultati positivi ottenuti.

Gli stessi Autori hanno ripetuto la meta-analisi nel 2003, quando erano disponibili 75 studi randomizzati in doppio cieco contro placebo¹¹. Allora, il parametro statistico utilizzato per la meta-analisi era diventato la differenza media standardizzata, standardized mean difference (SMD). È stato rilevato nei pazienti trattati attivamente un miglioramento significativo dei punteggi dei sintomi asmatici (SMD -0,72, IC95% da -0,99 a -0,33), una riduzione significativa della reattività bronchiale all'allergene specifico e una riduzione significativa dell'iperreattività bronchiale aspecifica. Globalmente, l'esame di un numero molto maggiore di studi controllati rispetto alla meta-analisi precedente ha confermato i risultati positivi. La più recente meta-analisi sull'asma è stata eseguita nel 2010, includendo 88 studi randomizzati controllati con placebo¹².

In particolare, 42 studi erano stati condotti con estratti di acari della polvere, 27 studi con estratti di pollini, 10 studi con derivati epidermici di animali, 2 con estratti di micofiti e 2 con estratti di lattice, mentre 6 studi avevano utilizzato miscele di allergeni. È stato rilevato un miglioramento significativo dei punteggi dei sintomi asmatici (SMD -0,59, IC95% da -0,83 a -0,35) e un "number needed to treat" corrispondente a 3 per i sintomi, cioè dovevano essere trattati 3 pazienti con SCIT per evitare un caso di peggioramento dei sintomi asmatici, e a 4 per il consumo di farmaci, cioè dovevano essere trattati 4 pazienti con SCIT per evitare un caso di incremento dell'uso di farmaci anti-asmatici. È stato confermato ancora una volta che la SCIT riduce significativamente l'iperreattività bronchiale sia specifica sia aspecifica, mentre non si sono rilevati effetti significativi sui parametri di funzionalità polmonare. In quest'ultima meta-analisi è stato calcolato anche il "number needed to harm", cioè il numero

di pazienti da trattare con SCIT per aspettarsi una reazione sistemica di qualunque grado, che è risultato corrispondere a 9. Le conclusioni degli Autori sono state che la SCIT riduce i sintomi asmatici e il consumo di farmaci e migliora l'iperreattività bronchiale. È stato inoltre rilevato che in uno studio controllato il beneficio clinico ottenuto con la SCIT è risultato paragonabile a quello ottenuto con gli steroidi inalatori.

Tutti questi risultati rendono l'asma allergico, che nella maggior parte dei casi si associa a rinite, una chiara indicazione per l'ITS, a meno che l'asma non sia grave o non ben controllato.

EFFICACIA DELLA SCIT NELLA RINITE

Sulla rinite è disponibile una sola meta-analisi, condotta da Calderon et al. nel 2007, che ha incluso 51 studi randomizzati controllati con placebo¹³. Punteggi dei sintomi con scale confrontabili erano stati utilizzati in 15 studi, dimostrando una riduzione complessiva significativa nei pazienti trattati con SCIT (SMD -0,73, IC95% da -0,97 a -0,50, $p < 0,00001$). Punteggi confrontabili di utilizzo dei farmaci erano stati riportati in 13 studi controllati e dimostravano una riduzione globale significativa nei pazienti trattati attivamente (SMD -0,57, IC95% da -0,82 a -0,33, $p < 0,00001$). Gli Autori hanno concluso che la SCIT in pazienti appropriatamente selezionati con rinite allergica stagionale induce una significativa riduzione dei punteggi dei sintomi e del consumo di farmaci.

Un aspetto particolare è stato preso in considerazione da Nelson, che ha analizzato gli studi che hanno utilizzato due o più estratti allergenici contemporaneamente¹⁴. Sono stati identificati 11 studi: la somministrazione di due estratti è risultata clinicamente efficace e anche in studi che usavano allergeni multipli tre hanno dimostrato una chiara efficacia, mentre in due studi la mancata efficacia sembrava attribuibile ai dosaggi inadeguati somministrati ai pazienti o all'omissione nella SCIT di allergeni clinicamente rilevanti. L'Autore ha concluso che la somministrazione contemporanea di più di un estratto allergenico è clinicamente efficace, e ciò è importante considerando che la maggior parte dei pazienti candidati all'immunoterapia è polisensibilizzata¹⁵. Studi recentemente condotti in Italia hanno confermato che l'immunoterapia condotta con due o più estratti allergenici è clinicamente efficace sia negli adulti¹⁶ sia nei bambini¹⁷. Anche la rinite allergica costituisce quindi una precisa indicazione per l'ITS.

SICUREZZA DELLA SCIT

Le segnalazioni negli anni ottanta delle reazioni anafilattiche fatali alla SCIT^{4,5} hanno sollevato l'importante problema della sicurezza, che di fatto ha portato a un uso decrescente di questa forma di immunoterapia, specialmente dopo l'introduzione della via sublinguale. La sicurezza è stata presa in considerazione anche nelle meta-analisi sull'efficacia: nelle conclusioni della più recente meta-analisi da parte di Abramson et al. sulla SCIT nell'asma si suggeriva la necessità di valutare la possibilità di reazioni locali

o sistemiche, quali l'anafilassi¹². Nella meta-analisi di Calderon et al. sulla rinite, la SCIT ha dimostrato un rischio relativamente basso di eventi avversi gravi; l'adrenalina è stata utilizzata nello 0,13% dei casi (19 su 14.085 iniezioni) trattati con prodotto attivo e nello 0,01% (1 su 8.278 iniezioni) dei trattati con placebo, e non sono stati riportati eventi fatali¹³.

Sono comunque disponibili anche studi volti specificamente ad analizzare la sicurezza della SCIT. Nel 2000, Møllerup et al. hanno valutato la sicurezza di tre diversi schemi di induzione di immunoterapia "cluster" (più iniezioni eseguite in ogni seduta di trattamento) con estratti sia di tipo acquoso sia di tipo ritardo in 657 pazienti (10.369 iniezioni). È stato osservato un numero globale di 454 reazioni sistemiche (immediate e ritardate) in 257 pazienti, con una frequenza corrispondente al 4,4% delle iniezioni e al 39,1% dei pazienti¹⁸. La maggior parte delle reazioni sistemiche erano di scarsa importanza clinica e meno dell'1% erano di tipo anafilattico. Lo schema di induzione in 8 settimane utilizzando estratti ritardo ha dimostrato una frequenza e gravità degli eventi avversi sistemici significativamente minore. L'immunoterapia con estratti di epitelio di gatto e di acari della polvere ha dimostrato la frequenza più elevata di eventi avversi severi, probabilmente perché questi estratti venivano usati prevalentemente in pazienti asmatici, che come è noto sono maggiormente predisposti agli eventi avversi.

Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Spagna su 1.147 pazienti trattati con schemi cluster ha rilevato 42 reazioni sistemiche in 39 pazienti, con una frequenza di reazioni corrispondente allo 0,6% per iniezioni effettuate e del 3,4% per pazienti trattati. Non ci sono state reazioni anafilattiche¹⁹.

In uno studio recente condotto in 11 Centri Allergologici in Italia, utilizzando solo estratti ritardo standardizzati di 8 diversi produttori, sono stati trattati con SCIT 1738 pazienti per un totale di 2038 trattamenti (300 pazienti hanno ricevuto due trattamenti). È stato eseguito un numero complessivo di 60.785 iniezioni per una durata media della SCIT corrispondente a 3 anni²⁰. Globalmente, sono state osservate 95 reazioni in 57 pazienti (3,28%), che corrispondevano a una frequenza del 4,7% dei trattamenti e ad un rapporto reazioni/iniezioni di 1,56/1.000; 25 pazienti hanno presentato più di una reazione. Si sono osservate 34 reazioni di grado 2, 60 reazioni di grado 3 e una reazione di grado 4, senza nessun evento fatale. Le reazioni sistemiche si sono verificate più frequentemente nei pazienti asmatici che nei pazienti con solo rinite (4,1% rispetto a 1,1%) ed erano egualmente distribuite tra la fase di incremento di dose e la fase di mantenimento. Gli estratti di ambrosia e di graminacee erano associati a un numero significativamente superiore di effetti collaterali rispetto agli altri estratti allergenici.

In generale, l'unico fattore di rischio accertato per l'insorgenza di reazioni sistemiche alla SCIT è l'asma grave o non controllato, che di fatto rappresenta la più importante controindicazione.

Questi dati dimostrano che la SCIT è ben tollerata nella maggior parte dei pazienti e che le reazioni anafilattiche sono rare. Tuttavia, la presenza di un seppur minimo rischio di reazioni gravi ha rappresentato un forte impulso allo sviluppo di vie di somministrazione possibilmente più sicure, in particolare la SLIT.

Bibliografia

- Noon L, Cantab BC, Eng FR. *Prophylactic inoculation against hay fever*. Lancet 1911;177:1572-3.
- Frankland A, Augustin R. *Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass pollen extract with the isolated main protein components*. Lancet 1954;266:1055-8.
- Van Metre TE, Adkinson NF Jr. *Immunotherapy for aeroallergen disease*. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, eds. *Allergy. Principles and practice*. St Louis, MO: Mosby 1988, pp. 1327-43.
- Committee on Safety in Medicine. *CSM update: desensitizing vaccines*. BMJ 1986;293:948.
- Lockey RF, Benedikt LM, Turkeltaub PC, et al. *Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST)*. J. Allergy Clin Immunol 1987;79:660-77.
- Canonica GW, Passalacqua G. *Noninjection routes for immunotherapy*. J. Allergy Clin Immunol 2003;111:437-48.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles N, et al. *Clinical guidelines: developing guidelines*. BMJ 1999;318:593-6.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO Position Paper*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, eds. *World Health Organization, GA(2) LEN, AllerGen: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63 (Suppl 86):8-160.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:969-74.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Allergen immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD001186.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2010;8:CD001186.
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev 2007;1:CD001936.
- Nelson H. *Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:763-9.
- Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, et al. *Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2008;40:77-83.
- Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, et al. *The POLISMAIL lesson: sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients*. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:637-40.
- Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino M, et al. *Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization*. Allergy Asthma Proc 2010;31:227-31.

¹⁸ Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, et al. *Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment.* Clin Exp Allergy 2000;30:1423-9.

¹⁹ Serrano P, Justicia JL, Sanchez C, et al. *Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized al-*

lergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;102:247-52.

²⁰ Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, et al. *A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy.* Clin. Exp. Allergy 2009;39:1569-74.

Indicazioni e aspetti pratici dell'immunoterapia sublinguale

INTRODUZIONE: LE EVIDENZE SPERIMENTALI

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è stata proposta per la prima volta nel 1986¹, sulla falsariga delle ricerche volte a migliorare la sicurezza e la tollerabilità dell'immunoterapia sottocutanea (SCIT). Dopo alcuni anni di controversie e scetticismi, sulla scorta dei numerosi trial clinici, essa è stata accettata come alternativa alla SCIT nei documenti ufficiali (Tab. I)²⁻⁴. Ad oggi, vi sono più di 60 studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, condotti con i principali allergeni, quasi tutti positivi dal punto di vista della riduzione dei sintomi e del consumo di farmaci⁴. In realtà solo 4 trial riportano risultati completamente negativi⁵⁻⁸.

Esistono anche alcune meta-analisi degli studi clinici¹¹⁻¹⁵, tutte concordi nell'affermare la superiorità della SLIT verso il placebo (Tab. II). Tuttavia, le meta-analisi sono viziata da una ampia eterogeneità, che deriva direttamente dall'eterogeneità dei disegni sperimentali, delle dosi usate, del tipo di pazienti e delle durate del trattamento¹⁶. I cosiddetti "big trials"¹⁷⁻²², con estratti di graminacee, condotti con metodologia molto rigorosa e su centinaia di pazienti hanno comunque contribuito in maniera significativa a confermare l'efficacia del trattamento e hanno consentito, almeno per le graminacee, di stabilire una dose di mantenimento ottimale (Tab. III). Il grande numero di trial clinici disponibili e il lungo utilizzo nella pratica clinica hanno consentito di delineare meglio il profilo di sicurezza, anche grazie agli studi post-marketing. Tale profilo è sempre risultato molto soddisfacente e generalmente superiore a quello della SCIT²³.

In parallelo alle conferme di efficacia e sicurezza, hanno cominciato a delinearsi meglio alcuni degli aspetti pratici (indicazioni, precauzioni, regime di somministrazione), mentre alcuni punti rimangono tuttora controversi o necessitano di essere indagati sperimentalmente (vedi oltre).

EFFICACIA CLINICA E INDICAZIONI

Come accennato sopra, esistono chiare dimostrazioni di efficacia della SLIT nella rinite e nell'asma associata alla rinite per i principali allergeni, che includono: graminacee, acari della polvere, betulacee, Parietaria, olivo, ambrosia, anche se gli studi su gramina-

cee e acari costituiscono da soli oltre il 65% dei lavori sperimentali⁴. Solo di recente sono apparsi alcuni studi anche sull'allergia ad Alternaria²⁴, ma il numero di pazienti studiati è ancora troppo esiguo per fornire raccomandazioni definitive per tale allergene. L'efficacia clinica richiede, come per la SCIT, che il meccanismo sottostante sia IgE-mediato, e che l'allergene utilizzato per il trattamento sia realmente causale². A questo proposito, l'efficacia della SLIT sembra essere massima per i soggetti monosensibili, ma è significativa anche nei polisensibili nei quali l'allergene scelto per la SLIT sia il principale responsabile dei sintomi²⁵. Altri aspetti da valutare nella prescrizione sono la durata dei sintomi e il loro controllo con la terapia farmacologica. Infine, ovviamente occorre che il paziente sia adeguatamente informato e intenzionato ad accettare un ciclo pluriennale di terapia. Le indicazioni, come già detto sono la rinite allergica e la rinite allergica associata ad asma allergico. L'asma allergico isolato non può essere, sulla base dei dati disponibili, considerata una indicazione elettiva alla SLIT²⁶. È vero per contro che l'asma allergico isolato, senza rinite concomitante, è una evenienza non frequente. Nonostante esistano segnalazioni favorevoli in letteratura, non sono indicazioni alla SLIT l'allergia alimentare, l'allergia al veleno di imenotteri e la dermatite atopica⁴. In quest'ultimo caso è da segnalare che in bambini con dermatite atopica estrinseca e allergia ad acari, la SLIT utilizzata per trattare l'allergia respiratoria può produrre anche benefici sui sintomi cutanei²⁷.

ASPETTI DI SICUREZZA

Il dato più rilevante, e incoraggiante, che emerge dalla letteratura è che in oltre 25 anni di sperimentazioni cliniche ed uso pratico, non sono mai stati segnalati decessi in seguito a SLIT. Gli effetti collaterali più comuni sono quelli locali (prurito-bruciore della bocca e della lingua, gonfiore delle labbra, alterazioni del gusto, algie addominali, nausea), che sono segnalati nei trial clinici in circa il 50% dei pazienti, mentre negli studi post-marketing non arrivano al 10% dei soggetti. Una spiegazione di questa discrepanza potrebbe stare nel fatto che molti degli effetti collaterali sono talmente lievi, che negli studi post-marketing non vengono dichiarati dai pazienti. Tali effetti locali nell'80% dei casi sono giudicati lievi, non richiedono trattamento sintomatico e scompaiono dopo le prime dosi. In una minoranza di pazienti, tali effetti collaterali sono talmente intensi e/o persistenti da richiedere una

Tab. I. Evoluzione della SLIT nei documenti ufficiali.

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Documento</i>	<i>Commenti</i>
Scadding ¹	1986	Lavoro originale	Primo studio randomizzato controllato sulla SLIT
Malling et al. ⁵⁴	1993	Pos Pap EAACI	SLIT menzionata ma non raccomandata
Bousquet et al. ²	1998	Pos Pap WHO	SLIT accettata condizionalmente (solo adulti)
Bousquet et al. ³	2001	ARIA guidelines	SLIT validata per adulti e bambini
Bousquet et al. ⁵⁵	2008	ARIA guidelines	Conferma dell'indicazione in adulti e bambini
Canonica et al. ⁴	2009	WAO position paper	Specifiche sulle indicazioni, controindicazioni e unmet needs

Tab. II. Meta-analisi sulla SLIT.

<i>Autore</i>	<i>Pazienti</i>	<i>Malattia</i>	<i>Trial</i>	<i>Effect size sui sintomi</i>	<i>Commento</i>
Calamita et al., 2006 ¹²	303 adulti + bambini	Asma	5 pollini 4 acari	-0,38 (p = 0,07)	Non variazione sintomi. Significativa riduzione farmaci
Wilson et al., 2005 ⁹	959 adulti + bambini	Rinite	16 pollini 6 acari	-0,42 (p = 0,002)	Significativa riduzione sintomi e farmaci. Asma non valutabile
Penagos et al., 2006 ¹⁰	484 bambini	Rinite	5 pollini 4 acari	-0,56 (p = 0,02)	Riduzione sintomi e farmaci. Sub analisi non possibili
Penagos et al., 2008 ¹¹	441 bambini	Asma	3 pollini 3 acari	-1,42 (p = 0,02)	Significativa riduzione sintomi e farmaci per asma
Compalati et al., 2009 ¹³	858 adulti + bambini	Rinite Asma	Acari 8 rinite 9 asma	Rinite -0,95; Asma -0,95 p = 0,02	Riduzione significativa sintomi e farmaci per asma e rinite
Di Bona et al., 2010 ¹⁴	2791 adulti + bambini	Rinite	19 polline di graminacee	-0,32 P < ,0001	Riduzione significativa sintomi e farmaci. Effetto maggiore nell'adulto
Radulovic et al., 2010 ¹⁵	4589 adulti + bambini	Rinite	39 pollini 10 acari	SMD - 0,49	Riduzione significativa sintomi e farmaci

Tab. III. I "big trial" con estratti di graminacee.

<i>Autore</i>	<i>Età</i>	<i>Pazienti A/P</i>	<i>Allergene</i>	<i>Durata</i>	<i>Principali vantaggi sul placebo</i>
Durham et al., 2006 ¹⁷	18-66	569/286	Phleum pratense 3 dosi	6 mesi	Punteggio farmaci -28% (0,012) Punteggio sintomi -21% (0,002) Solo con la dose più alta
Dahl et al., 2006 ¹⁸	23-35	316/318	Phleum pratense	6 mesi	Punteggio sintomi -30% (,001); Punteggio farmaci -38% (,001); Giorni di benessere +52% (,004);
Didier et al., 2007 ¹⁹	25-47	472/156	Mix 5 Graminacee 3 dosi	6 mesi	Punteggio globale sintomi/farmaci < ,001)
Wahn et al., 2009 ²⁰	4-17	139/139	Mix 5 Graminacee	8 mesi	Punteggio sintomi -28% (,01) Punteggio farmaci -24% (,006)
Ott et al., 2009 ²¹	20-50	142/67	Mix 5 Graminacee	5 anni (costagionale)	Punteggio combinato sintomi/farmaci significativa riduzione dalla prima stagione. Sintomi diminuiti da -33% a 47% (terza stagione). Non variazioni del punteggio dei farmaci.
Bufe et al., 2009 ²²	5-16	126/127	Phleum pratense	6 mesi	Punteggio dei sintomi -24% Punteggio dell'asma -64%, Punteggio dei farmaci -34%, Giorni di benessere +28%

riduzione temporanea della dose o addirittura l'interruzione del trattamento²⁸. Molto rari sono gli effetti collaterali locali gravi come l'edema dell'uvula o della glottide. Il vomito e la diarrea sono considerati da alcuni effetti locali e da altri sistemici, ma anche questi sono molto rari e transitori. Gli effetti sistemici veri e propri, come rinite, asma, orticaria, incidono in meno dell'1% dei pazienti²³ e richiedono solitamente un appropriato trattamento sintomatico. Sono stati descritti 6 casi di anafilassi²⁹⁻³³, di cui uno da overdose e due alla prima dose assunta. Tali eventi seppur rari quando rapportati all'enorme numero di dosi somministrate, hanno resa necessaria la raccomandazione di somministrare almeno la prima dose di SLIT sotto diretto controllo medico. La SLIT non sembra indurre attacchi di asma in pazienti già asmatici³⁴ e non ci sono prove sperimentali che negli asmatici gravi siano più probabili effetti collaterali gravi, come avviene per la SCIT. Tuttavia, per ragioni prudenziali, trasferendo alla SLIT le raccomandazioni della SCIT, si considera l'asma non controllata come una controindicazione alla somministrazione. Nei bambini al di sotto dei 5 anni, gli effetti collaterali con la SLIT non sono più frequenti o più gravi che nelle altre fasce di età³⁵⁻³⁷, e pertanto l'indicazione teorica potrebbe essere estesa anche ai bambini tra 3 e 5 anni. Su questo, le linee guida non si pronunciano, anche se nella pratica clinica la somministrazione al di sotto dei 5 anni è sempre più frequente³⁸.

ASPETTI RELATIVI ALLA SOMMINISTRAZIONE

In Europa tutti gli estratti per la SLIT sono standardizzati (biologicamente o immunologicamente), anche se ogni produttore utilizza unità proprie di misura della potenza allergenica e quindi non è possibile un confronto diretto tra i vari estratti. La maggior parte dei prodotti riporta anche la concentrazione di allergene maggiore contenuto nell'estratto, ma tale concentrazione è ancora purtroppo molto variabile da ditta a ditta³⁹. Infine, in Italia, la maggior parte dei prodotti è del tipo "named patient", tranne due che sono registrati come farmaci veri e propri.

La SLIT è disponibile in compresse orodispersibili, gocce, spray e flaconcini monodose. Non vi sono evidenze che una forma farmaceutica sia migliore di un'altra, con la sola nota che nel bambino piccolo, le gocce sono più facilmente gestibili delle compresse e quindi preferite dai pediatri. Per quanto riguarda il regime di somministrazione, può essere pre-costagionale, costagionale o continuativo, a seconda del produttore. In realtà guardando alla letteratura, la maggior parte dei trial ha utilizzato un regime pre-costagionale⁴⁰. Esistono dati che mostrano che la SLIT andrebbe iniziata almeno 2 mesi prima della stagione pollinica⁴¹, e altri che mostrano come la somministrazione pre-costagionale abbia un'insorgenza di effetto più pronta di quella costagionale, almeno alla prima stagione pollinica⁴². Pertanto il regime pre-costagionale sembrerebbe al momento il miglior compromesso. Per quanto

riguarda gli acari della polvere, la somministrazione continuativa è quella tuttora suggerita dalla letteratura⁴⁰. La frequenza della dose di mantenimento può essere quotidiana, a giorni alterni e per alcuni produttori anche settimanale. Non esistono confronti diretti tra i vari regimi, e quindi non è possibile raccomandarne uno piuttosto che un altro. Probabilmente la somministrazione quotidiana, è da considerarsi più "patient-friendly", in quanto più simile alla somministrazione della maggior parte dei farmaci. La fase di induzione è un retaggio della SCIT, dove la dose di mantenimento deve essere raggiunta gradualmente per motivi di sicurezza. In realtà è stato osservato che con la SLIT, l'induzione graduale può anche essere omessa^{43,44}, iniziando direttamente con la dose di mantenimento, o essere molto breve (pochi giorni). La scelta di effettuare o meno l'induzione è comunque lasciata alla discrezione del medico.

La prima somministrazione dovrebbe essere effettuata sotto controllo medico, e il paziente deve essere informato della possibilità di effetti collaterali locali e del fatto che tali effetti si attenuano e scompaiono rapidamente dopo le prime dosi. Nel caso tali effetti fossero fastidiosi o persistenti, lo specialista ha la discrezione di ridurre temporaneamente le dosi (non fattibile con le compresse). Non si raccomanda alcuna premedicazione. Per quanto riguarda la somministrazione di più estratti, non vi è in linea di principio alcuna limitazione teorica, anche se le raccomandazioni Europee suggeriscono di usare non più di 2-3 estratti nello stesso paziente. In tal caso sarebbe opportuno somministrarli separatamente. D'altro canto è stato dimostrato che l'utilizzo di più di un estratto non aumenta il rischio di effetti collaterali nell'adulto e nel bambino^{45,46}. L'efficacia della SLIT è strettamente dipendente dalla compliance, che sembra essere tuttora abbastanza scarsa nella "real life"⁴⁷. L'aderenza alla terapia aumenta all'aumentare della frequenza delle visite di controllo⁴⁸ e pertanto è raccomandato un follow-up periodico del paziente, oltre naturalmente a una corretta e completa informazione sul trattamento.

ASPETTI DA CHIARIRE

Se molto è stato fatto fino ad ora, rimangono ancora alcuni aspetti sia pratici sia scientifici da chiarire. Il più stringente è quello della dose ottimale di mantenimento, che per il momento è nota solo per le graminacee (15-25 mcg/die). Si auspicano studi dose-finding anche per gli altri allergeni di rilevanza clinica. Inoltre, come accennato sopra, non vi sono indicazioni univoche su quali siano il miglior regime di somministrazione, la durata ottimale, la frequenza delle dosi di mantenimento. Rimangono anche da studiare con migliore accuratezza la durata degli effetti a lungo termine, per cui esistono solo pochi dati, e l'entità dell'effetto preventivo sull'insorgenza dell'asma nei bambini con rinite. Per quest'ultimo aspetto sono disponibili solo due studi randomizzati controllati in aperto^{49,50}, che hanno fornito risultati favorevoli, ma

hanno coinvolto in tutto non più di 300 pazienti. Anche l'utilizzo di miscele di allergeni, come si usa fare negli USA, è un aspetto della SLIT ancora completamente da studiare. Inoltre, rimane aperta la questione se la SCIT sia più efficace della SLIT o viceversa. A questo proposito sono disponibili solo due studi, uno in doppio cieco⁵¹ e uno in aperto⁵², che non hanno dimostrato differenze

significative di efficacia tra le due vie di somministrazione. Infine, un altro aspetto critico è l'eterogeneità (anche metodologica) degli studi fino ad ora condotti, che limita fortemente la forza delle evidenze sperimentali. Si raccomanda per il futuro di standardizzare adeguatamente i trial, al fine di ottenere risultati confrontabili ed applicabili con sicurezza nella pratica clinica⁵³.

Bibliografia

- ¹ Scadding K, Brostoff J. *Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite*. Clin Allergy 1986;16:483-91.
- ² Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds. *World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. Allergy 1998;53(Suppl 91):1-33.
- ³ Bousquet J, Van Cauwenberge P, eds. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S146-50.
- ⁴ Canonica GW, ed. *World Allergy Organization position paper on sublingual immunotherapy*. Allergy 2009;64(Suppl 91):1-59.
- ⁵ Nelson H, Oppenheimer J, Vatsia GA, et al. *A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract*. J Allergy Clin Immunol 1993;92:229-36.
- ⁶ Guez S, Vatrinet C, Fadel R, et al. *House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double-blind placebo-controlled study*. Allergy 2000;55:369-75.
- ⁷ Roder E, Berger MY, Hop WC, et al. *Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:892-8.
- ⁸ Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, et al. *A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis*. Allergol Int 2008;57:265-75.
- ⁹ Wilson DR, Torres L, Durham SR. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. Allergy 2005;60:3-8.
- ¹⁰ Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta analysis of randomized controlled trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- ¹¹ Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta analysis of SLIT in children*. Chest 2008;133:599-609.
- ¹² Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pelà A, et al. *Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials*. Allergy 2006;61:1162-72.
- ¹³ Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. *The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis*. Allergy 2009;64:1570-9.
- ¹⁴ Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:558-66.
- ¹⁵ Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD002893.
- ¹⁶ Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: An evaluation of meta-analyses*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:157-61.
- ¹⁷ Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. *Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:802-9.
- ¹⁸ Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:434-40.
- ¹⁹ Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. *Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.
- ²⁰ Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6.
- ²¹ Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. *Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study*. Allergy 2009;64:179-86.
- ²² Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.
- ²³ Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, et al. *Sublingual immunotherapy: a comprehensive review*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1021-35.
- ²⁴ Cortellini G, Spadolini I, Patella V, et al. *Sublingual immunotherapy is effective in Alternaria induced allergic rhinitis. A randomized placebo controlled trial*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:382-6.
- ²⁵ Malling HJ, Montagut A, Melac M, et al. *Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis*. Clin Exp Allergy 2009;39:387-93.
- ²⁶ Passalacqua G, Canonica GW. *Specific immunotherapy in asthma: efficacy and safety*. Clin Exp Allergy 2011;41:1247-55.
- ²⁷ Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:164-70.
- ²⁸ Passalacqua G, Valovirta E. *Adverse events associated with SLIT. Allergens and allergen immunotherapy*. 4th ed. New York: Lockey and Ledford eds. Informa 2008, pp. 469-72.
- ²⁹ Dunskey E, Goldstein MF, Dvorin MJ, et al. *Anaphylaxis due to sublingual immunotherapy*. Allergy 2006;61:1235.
- ³⁰ Antico A, Pagani M, Crema A. *Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy*. Allergy 2006;61:1236.
- ³¹ Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, et al. *Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy*. Allergy 2007;62:567-8.
- ³² Blazowski L. *Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose*. Allergy 2008;63:374.
- ³³ de Groot H, Bijl A. *Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet*. Allergy 2009;64:963-4.
- ³⁴ Dahl R, Stender A, Rak S. *Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis*. Allergy 2006;61:185-90.
- ³⁵ Agostinis F, Tellarini L, Falagiani P, et al. *Safety of SLIT in very young children*. Allergy 2004;59:675-6.
- ³⁶ Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.
- ³⁷ Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, et al. *Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years*. Clin Exp Allergy 2005;35:560-4.
- ³⁸ Cox L. *Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations*. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:410-20.

- ³⁹ Sander I, Fleischer C, Meurer U, et al. *Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy*. Allergy 2009;64:1486-92.
- ⁴⁰ Lombardi C, Braga M, Incorvaia C, et al. *Administration regimens for sublingual immunotherapy. What do we know?* Allergy 2009;64:849-54.
- ⁴¹ Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. *Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy*. Allergy 2007;62:958-61.
- ⁴² Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: A randomized controlled study*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:803-7.
- ⁴³ Guerra L, Compalati E, Rogkakou A, et al. *Randomized open comparison of the safety of SLIT in a no up dosing and traditional up dosing schedule in patients with parietaria allergy*. Allergol Immunopathol 2006;34:82-3.
- ⁴⁴ Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, et al. *Once daily sublingual immunotherapy without up dosing - a new treatment schedule*. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:321-6.
- ⁴⁵ Agostinis F, Foglia C, Landi M, et al. *The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children*. Allergy 2008;63:1637-9.
- ⁴⁶ Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, et al. *The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults*. Allergy 2008;63:375-6.
- ⁴⁷ Senna G, Lombardi C, Canonica GW, et al. *How adherent to SLIT prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:668-9.
- ⁴⁸ Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, et al. *Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits*. Allergy 2010;65:668-9.
- ⁴⁹ Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- ⁵⁰ Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.
- ⁵¹ Khinchi S, Poulsen LK, Carat F, et al. *Clinical efficacy of sublingual swallow and subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to birch pollen. A double blind double dummy placebo controlled study*. Allergy 2004;59:45-53.
- ⁵² Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. *Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial*. Clin Exp Allergy 2010;40:922-32.
- ⁵³ Casale TB, Canonica GW, Bousquet J, et al. *Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:665-70.
- ⁵⁴ Malling HJ, Weeke B. *Position paper: immunotherapy*. Allergy 48(Suppl 14):9-35.
- ⁵⁵ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.

L'immunoterapia specifica in pediatria

Come in altri aspetti della Medicina spesso la Pediatria assume per "osmosi" i concetti e le realtà delle terapie dell'adulto, e l'immunoterapia specifica (ITS) non fa eccezione, tuttavia proprio in questo ambito mantiene peculiarità e prospettive esclusive dell'età. In particolare, la possibilità di intervenire precocemente sulla malattia allergica respiratoria e di modificarne l'espressione è un aspetto caratteristico del campo pediatrico. Inoltre dermatite atopica ed allergia alimentare rappresentano due grandi aspetti dell'allergologia pediatrica, e proprio in questo ambito che si stanno aprendo nuove prospettive. Infine, dal punto di vista pratico, il mondo pediatrico ha certamente contribuito, per evidenti motivi, ad accelerare il passaggio dalla SCIT alla SLIT.

L'INTERVENTO TERAPEUTICO PRECOCE E LA PROSPETTIVA DELLA PREVENZIONE SECONDARIA

La storia naturale della malattia allergica non è statica ma un susseguirsi di manifestazioni cliniche che seguono spesso un ordine ben preciso, come avviene nella marcia allergica classica¹, oppure in modo temporale non sequenziale. Infatti numerosi studi hanno dimostrato che fino al 40% dei pazienti con rinite possono sviluppare asma nelle età successive^{2,3}, e che la rinite, indipendentemente dall'atopia, è un fattore favorente l'asma⁴. Per contro

sappiamo come nei bambini l'asma possa precedere la rinite⁵. Un altro aspetto noto nella storia naturale della malattia allergica è la comparsa di nuove sensibilizzazioni nel tempo, a testimonianza di una evoluzione della risposta immune. L'ITS può modificare la storia naturale delle malattie allergiche respiratorie prevenendo l'insorgere di nuove sensibilizzazioni e riducendo il rischio di comparsa di asma, come è stato dimostrato in diversi studi eseguiti con la SCIT⁶⁻⁸. La persistenza degli effetti protettivi della SCIT per oltre 7 anni dalla sospensione è una ulteriore dimostrazione indiretta degli effetti sulla storia naturale⁹⁻¹¹.

I primi studi con la SLIT si sono ovviamente focalizzati sull'efficacia e sulla sicurezza.

Il primo studio (113 bambini) che dimostrava la prevenzione della comparsa dell'asma è del 2004¹²: nel gruppo placebo il rischio di sviluppare asma era di 3,8 volte superiore; questi dati sono stati confermati anche in un altro studio¹³ su 216 bambini. I dati sulla prevenzione dell'asma sono sovrapponibili a quanto è stato dimostrato per la SCIT nel PAT (Preventive Allergy Treatment) study¹⁴. Per quanto riguarda la prevenzione di nuove sensibilizzazioni non ci sono studi controllati in doppio cieco che lo dimostrino, tuttavia alcuni studi in aperto hanno suggerito questa azione. Pertanto i dati a nostra disposizione suggeriscono potenziali effetti che possono modificare la storia naturale della malattia allergica, ma questi studi necessitano di ulteriori conferme e numeri più ampi¹⁵. Peraltro il sogno di interferire con la storia naturale della malattia

per via farmacologica è tramontato alcuni anni fa, quando alcuni studi dimostrarono l'inefficacia della terapia inalatoria corticosteroidea, anche utilizzata precocemente nel corso della malattia, sulla progressione da asma episodico ad asma persistente e sul declino della funzione respiratoria¹⁶⁻¹⁸.

LE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE PER LA DERMATITE ATOPICA E L'ALLERGIA ALIMENTARE

Gli acari della polvere sono allergeni perenni che possono avere un ruolo come "trigger" nella dermatite atopica. Attraverso la loro attività enzimatica sono in grado di penetrare la cute, peraltro danneggiata, nei pazienti con dermatite atopica, venendo così in contatto con le cellule dell'immunità. In questo modo gli allergeni dell'acaro possono indurre una risposta allergica sia di tipo immediato sia di tipo ritardato che contribuiscono al mantenimento o al peggioramento della dermatite atopica. La prevenzione ambientale non sempre porta a miglioramenti significativi e, pertanto, in questo contesto, l'ITS potrebbe rappresentare una opzione terapeutica in questo sottogruppo di pazienti. Gli studi su questo argomento sono rari e i dati sui cambiamenti immunologici indotti dall'ITS in pazienti con dermatite atopica sono ancora poco studiati¹⁹.

Alcuni lavori hanno evidenziato il miglioramento clinico valutato con il punteggio SCORAD in pazienti pediatrici affetti da dermatite atopica lieve-moderata trattati con ITS per acari, sublinguale²⁰ e con allergoide per via sottocutanea²¹.

Un campo in cui l'ITS sta trovando, ormai da alcuni anni, nuove applicazioni è certamente quello dell'allergia alimentare²² che rappresenta una "rottura" della tolleranza orale che può andare dal semplice prurito orale all'anafilassi.

Attualmente l'unica terapia prevista è l'eliminazione dalla dieta del cibo a cui il paziente è allergico. Tuttavia, come è noto, è talvolta difficile escludere completamente la proteina alimentare responsabile della sintomatologia, in particolare in pediatria, anche perché potrebbe essere presente come contaminante di altri alimenti e rappresentare pertanto un antigene nascosto e potenzialmente pericoloso.

È proprio stato questo il punto di partenza teorico dell'applicazione dell'ITS nel campo dell'allergia alimentare: il cercare di elevare la soglia della tolleranza al cibo in modo tale da poter evitare le reazioni più gravi che spesso avvenivano per ingestione casuale di quantità anche minime. Alcuni pazienti ottengono

una tolleranza totale, altri parziale. Vari studi²³⁻²⁶, soprattutto pediatrici, hanno dimostrato l'efficacia e la relativa sicurezza di questa metodica che deve comunque essere intrapresa e gestita in ambiente protetto e in mani esperte²⁷. Gli alimenti presi in considerazione sono quelli più comuni, in particolare il latte vaccino, l'arachide e l'uovo.

ATTUAZIONE PRATICA CLINICA DELL'ITS IN PEDIATRIA

Come è noto l'ITS è in grado di modificare la risposta biologica nel paziente e di agire sulla storia naturale della malattia allergica^{28 29} trovando, pertanto, proprio nel campo pediatrico una delle sue indicazioni maggiori. La Pediatria ha rappresentato, certamente, il terreno in cui il passaggio da SCIT a SLIT è stato più rapido.

Le motivazioni di tale "switch" sono evidenti: il poter evitare l'iniezione e di conseguenza gli effetti collaterali (rari ma potenzialmente gravi e a volte persino fatali), la praticità nella somministrazione, l'elevato profilo di sicurezza³⁰, il miglioramento della qualità della vita del bambino e della sua famiglia³¹. L'interesse per la SLIT ha infatti portato un notevole aumento di studi proprio in campo pediatrico permettendo di avere due importanti meta-analisi che ne confermano l'efficacia^{32 33}, confermata peraltro dai recenti studi registrativi per la SLIT con estratti di polline di graminacee.

I meccanismi con cui l'ITS interviene nella risposta immunitaria sono molteplici e non ancora completamente chiariti. In sintesi si può affermare che l'ITS interviene sulla riduzione del numero di mastociti ed eosinofili e conseguentemente sulla diminuzione dei loro mediatori, sullo spostamento verso la popolazione Th1 attraverso la risposta T-reg (cellule T regolatrici) che provocano un aumento della interleuchina antinfiammatoria IL10 e inoltre un aumento degli anticorpi IgG e IgG4 specifici per l'allergene. Meno costante appare la diminuzione delle IgE specifiche³⁴.

Ai fini terapeutici sono necessarie alcune premesse: l'ITS non può ovviamente ottenere la guarigione dell'allergia perché le caratteristiche genetiche non possono essere modificate. Scopo principale è pertanto quello di ridurre la soglia di reattività del paziente all'esposizione allergenica, attivando quindi una tolleranza immunologica.

Ne risulta pertanto che la scelta del candidato debba ricadere su di un paziente che sia ovviamente sensibilizzato ma soprattutto che sia sintomatico per l'allergene che risulta positivo ai test: in al-

Tab. I. Indicazioni e controindicazioni all'ITS in età pediatrica³⁵.

1) I candidati più adatti all'ITS sono bambini con rinite allergica e/o asma allergica intermittente
2) L'asma severa è una controindicazione all'ITS
3) Bambini con polisensibilizzazioni non hanno benefici così come i monosensibili e la scelta dell'ITS deve essere valutata attentamente
4) In bambini con rinite allergica monosensibili agli acari l'ITS può ridurre la comparsa di asma e prevenire la comparsa di nuove sensibilizzazioni

tre parole deve esistere il rapporto certo tra l'allergene e i sintomi. Le indicazioni al trattamento con l'ITS sono sovrapponibili, sia che si tratti il paziente con la SCIT oppure con la SLIT. Il rapporto tra allergene e sintomi può essere complicato nella situazione delle polisensibilizzazioni, frequente in età adulta ma ormai osservabile anche in età pediatrica.

Questa situazione richiede da parte dello specialista una attenta valutazione sia di tipo clinico anamnestico sia di tipo diagnostico in quanto il termine polisensibilizzazione non è equivalente di poliallergia.

In età pediatrica l'immunoterapia prevede un numero certamente inferiore, rispetto all'adulto, di allergeni, con un ruolo principale interpretato proprio dal polline di graminacee e dagli acari; in base alla distribuzione geografica anche allergeni come la parietaria, l'ambrosia, la betulla o l'olivo possono rivestire un ruolo importante.

In molti casi è possibile verificare quali sono gli allergeni più importanti per ogni singolo paziente dal punto di vista eziologico e del rapporto causa-effetto; tuttavia in alcuni casi, in pazienti con allergia multipla questa possibilità rimane difficile da verificare e l'ITS, pertanto, può rappresentare un'opzione terapeutica non efficace. Nel contesto delle polisensibilizzazioni numerosi studi hanno ormai evidenziato come l'utilizzo precoce dell'ITS sia in grado di ridurre il numero delle nuove sensibilizzazioni e ciò è tanto più importante proprio nell'età pediatrica quando è più frequente trovare pazienti monosensibili. L'ITS trova la sua applicazione tradizionale nelle allergopatie respiratorie rappresentate dalla rinocongiuntivite a dall'asma lieve-moderata.

Ma il concetto che ormai da anni si è consolidato è il rapporto che esiste tra le vie aeree superiori e quelle inferiori come unica unità funzionale. Molti studi hanno evidenziato come i soggetti con rinite allergica abbiano un rischio aumentato di sviluppare asma. Esiste una correlazione tra l'ostruzione nasale, e quindi l'infiammazione eosinofila, ed il grado di iperreattività bronchiale e la conseguente compromissione della funzionalità respiratoria. Questi aspetti allargano pertanto l'indicazione all'ITS non riservandola unicamente al ruolo terapeutico ma anche, e soprattutto in età pediatrica, ad un ruolo preventivo.

L'indicazione all'ITS nel bambino è sostanzialmente la stessa che abbiamo nell'adulto tuttavia diversi sono gli aspetti di cui tener conto in pediatria:

1. La compliance e di conseguenza l'aderenza: un ruolo importante deve essere svolto dal pediatra di famiglia per supportare la scelta del collega prescrittore e controllare l'effettiva attuazione della terapia. Inoltre deve esserci motivazione da parte del bambino e della sua famiglia, motivazione che si ottiene soltanto con una corretta informazione dei vantaggi e dei potenziali rischi; importante anche l'informazione sui tempi di somministrazione e sul concetto che l'ITS non ha

effetti immediati ma richiede tempi più lunghi per dimostrare i miglioramenti clinici.

2. La diagnosi di rinocongiuntivite o asma può essere più difficile per la contemporanea presenza di infezioni ricorrenti tipiche del bambino (wheezing post-virale, raffreddore comune).
3. L'età a cui iniziare l'ITS: gli studi più recenti confermano l'efficacia e la sicurezza del trattamento anche in bambini di età inferiore ai 5 anni³⁶ anche se per i motivi già detti più l'età è bassa e più circostanziata deve essere la diagnosi.

Sono proprio gli aspetti diagnostici a rivestire un ruolo importante: la correlazione tra sensibilizzazione e sintomi ha un ruolo centrale nella prescrizione dell'ITS.

Se da un lato, tale correlazione risulta evidente nelle pollinosi, può essere più difficile da cogliere nella sensibilizzazione agli acari dove la flogosi spesso non è evidente ma, come è noto, è minima e persistente.

Ecco allora che lo studio della funzionalità respiratoria e la valutazione dell'ossido nitrico nell'esalato diventano fondamentali per valutare lo stato flogistico allergico correlandolo con la sintomatologia e permettendo inoltre, insieme al diario clinico, un monitoraggio del paziente nel tempo. Una metodica che può essere usata a qualsiasi età non richiedendo la collaborazione del piccolo paziente, che invece è necessaria nelle prove di funzionalità respiratoria, è la citologia nasale. Tale approccio semplice e non invasivo consente di cogliere la flogosi minima persistente (Fig. 1), di monitorare nel tempo l'andamento cellulare, verificando così l'efficacia sia dei farmaci che dell'ITS.

Riguardo a schemi terapeutici e durata, la durata dell'ITS varia dai tre ai cinque anni secondo i Position Paper sull'argomento con schemi terapeutici continui per gli allergeni perenni e pre-costagionali per gli allergeni pollinici.

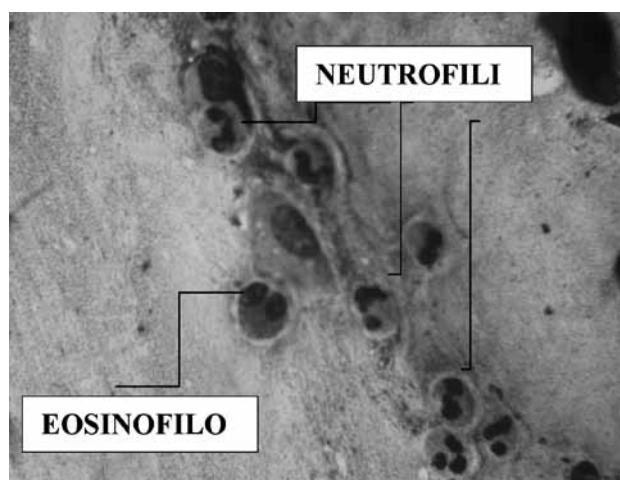


Fig. 1. Citologia nasale indicativa di flogosi minima.

Bibliografia

- ¹ Spergel JM. *Atopic march: link to upper airways*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:17-21.
- ² Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, et al. *Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults*. Allergy 2005;60:343-349.
- ³ Toren K, Olin AC, Hellgren J, et al. *Rhinitis increases the risk for adult-onset asthma: a Swedish population-based case-control study (MAP-study)*. Respir Med 2002;96:635-41.
- ⁴ Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. *Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study*. Lancet 2008;372:1049-57.
- ⁵ Kulig M, Klettke U, Wahn V, et al. *Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:832-9.
- ⁶ Johnstone DE, Dutton A. *The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study*. Pediatrics 1968;42:793-802.
- ⁷ Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
- ⁸ Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. *Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1295-02.
- ⁹ Limb SL, Brown KC, Wood RA, et al. *Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy*. Int Arch Allergy Immunol 2006;140:245-51.
- ¹⁰ Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, et al. *Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood*. Allergy 2006;61:198-201.
- ¹¹ Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study*. Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.
- ¹² Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- ¹³ Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. *Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:206-11.
- ¹⁴ Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. (The PAT investigator group). *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study*. Allergy 2007;62:943-8.
- ¹⁵ Fiocchi A, Fox AT. *Preventing progression of allergic rhinitis: the role of specific immunotherapy*. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2011;96:91-100.
- ¹⁶ Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma*. N Engl J Med 2006;354:1985-97.
- ¹⁷ Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, et al. *Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study*. Lancet 2006;368:754-62.
- ¹⁸ Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. *Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing*. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
- ¹⁹ Bussmann C, Bockenhoff A, Novak N. *Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1292-8.
- ²⁰ Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:164-70.
- ²¹ Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. *Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study*. Clin Exp Allergy 2007;37:1277-85.
- ²² Toral K, Paul J, Bryce T. *Immunotherapy in food allergy*. Immunotherapy 2010;2:329-38.
- ²³ Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. Allergy 2004;59:980-7.
- ²⁴ Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J. Allergy Clin. Immunol 2008;121:343-7.
- ²⁵ Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:640-6.
- ²⁶ Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up*. Allergol Int 2010;59:43-51.
- ²⁷ Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(Suppl 21):1-125.
- ²⁸ Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
- ²⁹ Bousquet J, Casale T, Lockey RF, et al. *Sub-Lingual Immunotherapy World Allergy Organization Position Paper 2009*. Allergy 2009;64(Suppl 91):1-59.
- ³⁰ Agostinis F, Foglia C, Landi M, et al. *The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children*. Allergy 2008;63:1637-9.
- ³¹ Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. *Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1380-1.
- ³² Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double blind trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- ³³ Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age*. Chest 2008;133:599-609.
- ³⁴ Jutel M, Akdis M, Blaser K, et al. *Mechanism of allergen specific immunotherapy T-cell tolerance and more*. Allergy 2006;61:796-807.
- ³⁵ Pajno GB. *Allergen immunotherapy in early childhood: between Scylla and Charybdis!* Clin Exp Allergy 2005;35:551-3.
- ³⁶ Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of SLIT in children aged 3 to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.

rispondenti molecole esposte sulla superficie degli antigeni; così attivate, le DCs cessano la loro attività fagocitica e acquisiscono recettori per chemochine (CCR), che guidano la loro migrazione nei linfonodi, sede della generazione e nell'orientamento della risposta immune acquisita. Le DC svolgono il ruolo fondamentale di presentare gli antigeni ai linfociti (antigen presenting cell = APC), espressi sulla membrana insieme ad alti livelli di MHC di classe II. Sono le uniche cellule in grado di attivare la differenziazione dei linfociti T "naïve" (Th0); con le stesse modalità, nella risposta acquisita, presentano l'antigene ai linfociti T già differenziati in CD4 (T helper) e CD8 (T suppressor). Esse svolgono una funzione di sorveglianza a livello della mucosa delle vie respiratorie, dove hanno un ruolo determinante nel controllo dell'espansione dei linfociti T-helper Th1, Th2 e T regolatori e nel mantenimento della tolleranza immunologica nelle vie aeree ¹¹.

Nei soggetti allergici è stato dimostrato un numero più elevato di DC nella mucosa nasale e bronchiale, dopo esposizione ad allergeni (acari) che esprimono CCR7, inducendo una risposta linfocitaria Th2 ¹²⁻¹³. Altre chemochine che vengono liberate nel corso della risposta allergica (Th2) sono CCR3, CCR4, CCR8. Nella maggior parte dei casi, gli allergeni, di per sé, sono immunologicamente inerti e, per indurre una sensibilizzazione, ovvero un'attivazione delle DC, sono necessari dei segnali aggiuntivi di "danger", costituiti da contaminanti batterici o virali, presenti nell'ambiente, oppure da enzimi o altre molecole attive, come le proteasi insite nello stesso allergene (es. proteasi dell'acaro).

La manipolazione terapeutica dei PPR è una delle più recenti strategie adottate nel campo della immunoterapia delle allergie, al fine di ottenere vaccini più efficaci, in quanto in grado di favorire il riequilibrio da una risposta eccessiva di tipo Th2 verso una risposta di tipo Th1 ¹⁴. Avvalendosi della tecnologia del DNA ricombinante, che ha permesso la caratterizzazione dei geni che codificano per i singoli peptidi allergenici e la produzione di sequenze aminoacidiche identiche agli epitopi allergenici naturali, sono stati sintetizzati oligonucleotidi (dimeri e trimeri), prodotti da sequenze di cDNA, che codificano per un particolare allergene o per più allergeni o per epitopi comuni a vari allergeni. Tali molecole, coniugate con sequenze di DNA di derivazione batterica (dette CPG immunostimulating oligonucleotides) possiedono un potente effetto adiuvante, in quanto, legandosi ai TLR4, attraverso la mediazione delle APC, inducono una polarizzazione dei linfociti da Th2 verso il fenotipo Th1. Esse sono state sperimentate nell'animale e nell'uomo. Fra gli studi condotti nell'uomo ricordiamo che un vaccino sottocutaneo costituito da Amb a1 associato alla molecola ODN Cpg, agonista di TLR9, è risultato essere in grado di diminuire l'intensità della risposta Th2 e la conseguente flogosi tissutale, migliorando così la sintomatologia in soggetti affetti da rinite allergica ¹⁵⁻¹⁶. Analogo prodotto, somministrato per via sublinguale, ha dimostrato la capacità di regolare l'espressione di geni che codificano

per citochine di tipo Th1, ma non di modificare in senso positivo la funzione respiratoria di soggetti asmatici, sottoposti a challenge allergene specifico ¹⁷.

Già disponibili in commercio per uso terapeutico sono preparati sottocutanei, costituiti da estratti allergenici tradizionali coniugati con adiuvante monophosphoryl lipid A (MPL), ligando di TLR4, dimostratisi efficaci nel ridurre i sintomi allergici ¹⁸.

Sempre grazie allo sviluppo di tecniche di ingegneria genetica, sono allo studio vaccini costituiti dalla fusione di proteine ricombinanti, contenenti epitopi allergenici di diverse specie, soprattutto di allergeni inalanti (Betulla, graminacee, gatto) che, somministrati ad alte dosi ripetute, sarebbero in grado, attraverso la processazione da parte delle APC, di indurre l'inattivazione dei linfociti CD4, con conseguente miglioramento dei sintomi allergici ¹⁹⁻²⁰.

La modulazione della risposta allergica in senso inibitorio, che si ottiene agendo sui TLR, può essere indotta anche coniugando l'allergene con molecole che fungono da adiuvanti (per esempio ialuronidasi coniugate con fosfolipasi A del veleno di imenotteri) ²¹ e proteine derivate da capsule batteriche (per esempio lipoproteine della capsula di Gram-), che legandosi a TLR2 sarebbero in grado di indurre una polarizzazione verso la risposta Th1. È pertanto da tempo dimostrato, soprattutto su modelli animali che le APC e, in modo particolare le DC, sono le cellule che indirizzano la specializzazione delle cellule T verso un fenotipo piuttosto che un altro. Alla luce di quanto sopra detto è chiaro che la differenziazione dei linfociti T "naïve" (Th0) in sottotipi specializzati, può essere di vari tipi e di diversa intensità, in relazione sia alla predisposizione genetica (atopico/non atopico) del soggetto, sia a fattori ambientali; la risposta viene "guidata" dalle DC, a seguito dei segnali indotti dal legame MAMP-PRR e, in condizioni normali, è caratterizzata dalla secrezione nel microambiente cellulare di citochine (IL12 e interferon- γ , IL10), che favoriscono l'attivazione di cellule T regolatorie e conducono a una risposta prevalente Th1 antigene-specifica. Nel soggetto allergico, il segnale ricevuto dalle APC favorirà l'espressione di un pattern citochinico di tipo Th2.

L'orientamento nella maturazione della cellula T nella risposta antigene/allergene specifica dipende, oltre che dalla funzione delle DC, anche dalla dose di antigene, dalla durata della presentazione, dalla forza del legame fra DC e cellule T e dalle citochine che vengono liberate nel microambiente cellulare. A questo proposito ricordiamo che le molecole co-stimolatorie (ricordiamo CD86 e OX40) espresse, durante la fase di presentazione dell'antigene, sulla membrana delle APC (cellule epiteliali delle vie respiratorie e DC) e i corrispettivi ligandi, espressi sui linfociti, sembrano avere un ruolo chiave nell'induzione della infiammazione allergica, in quanto, nei soggetti allergici, favoriscono la polarizzazione verso il profilo Th2, caratterizzato da citochine tipiche della flogosi allergica, come IL-4 e IL-5 ²²; viceversa, l'espressione di CD80 fa sì che prevalga la produzione di citochine Th1; l'espressione della

Tab. I. Risposta immune agli allergeni in soggetti sani o allergici.

<i>Risposta immune vs basse dosi di allergene</i>	<i>Soggetto sano</i>	<i>Soggetto allergico</i>
Risposta linfocitaria T	No proliferazione di linfociti T o produzione di citochine Non proliferazione di Th0 e bassa frequenza di cloni di Th1 allergene specifici Produzione prevalente di IL-10	Proliferazione di linfociti Th2 Produzione prevalente di IL4, IL-5 Riscontrabile produzione di IL-10 e IFN- β
Risposta umorale	Produzione di IgG1, IgG4 ed IgA specifiche	Concentrazioni elevate di IgE specifiche e, minori, di IgG 1, IgG4 e IgA
Risposta in vivo	Prick test negativi Challenge con allergene negativo Nessuna manifestazione clinica	Prick test positivi Challenge con allergene positivo Manifestazioni cliniche in presenza di allergene

molecola ICOS-L porta a favorire la funzione T regolatoria, con liberazione nel microambiente di citochine (IL-10, TGF- β) inibitorie della flogosi allergica (IL-10 e TGF- β) prodotte da cellule T con funzioni regolatorie (T reg)²³.

Recenti studi preliminari, condotti su modelli animali di infiammazione allergica, sembrano dimostrare un effetto dell'ITS sulla prevenzione dello sviluppo della malattia, grazie ad un'azione diretta sulle DC e sulla espressione di molecole co-stimolatorie (ICOS-L)²⁴. Le cellule T, attivate e differenziate, diventano cellule effettrici, migrano dai linfonodi alla mucosa delle vie respiratorie, secernono citochine infiammatorie. La circolazione e il reclutamento dei vari tipi di cellule dotate di recettori specifici per le chemochine assicura la presenza, nella mucosa di cellule T allergene-specifiche; numerose molecole di adesione facilitano il contatto fra le cellule endoteliali e le cellule infiammatorie e la loro migrazione al tessuto alveolare o nel lume bronchiale, grazie a segnali chimici di homing, che guidano le cellule e favoriscono il mantenimento della infiammazione.

I linfociti effettrici ThCD4+ rappresentano un'eterogenea popolazione di cellule. Si conoscono 5 principali sottotipi funzionalmente distinti, a seconda del profilo citochinico, dotati, tuttavia, di una particolare plasticità, che permette loro di trasformarsi nell'uno o nell'altro, a seconda dell'orientamento ricevuto dalle APC, dettato dal segnale derivato dal legame fra antigene e TLR²⁵:

- Linfociti Th1, si differenziano a partire dai Th0 grazie alla presenza nel microambiente di IL12, prodotta dalle DC, e all'attivazione dei fattori di trascrizione STAT1 e T-bet. I Th1 produttori di interferon- γ e, in condizioni fisiologiche, facilitano la difesa contro i patogeni intracellulari, cooperando con i B linfociti che, trasformati in plasmacellule, producono nell'uomo anticorpi protettivi (Ig M, Ig A, Ig G1, Ig G2, Ig G3); in condizioni patologiche se la loro attivazione è eccessiva, favoriscono le malattie autoimmuni.
- Linfociti Th2, derivano dai Th0 che, stimolati da IL-4, attivano i fattori di trascrizione STAT-6, GATA-3, differenziandosi a Th2.

Sono produttori di una ricca gamma di citochine, fra cui le principali sono IL-4, IL-5, IL-13. Le cellule Th2 costituiscono la popolazione prevalente nei soggetti atopici; essi producono IgM, IgG4 e IgE, queste ultime responsabili della flogosi allergica, che sta alla base del quadro clinico dell'allergia respiratoria^{26,27}. Tali citochine intervengono sia nella fase immediata che in quella tardiva della risposta immune allergene-specifica: attraverso l'azione di IL-4 e IL-13, favoriscono lo switch isotipico che porta i linfociti B, trasformati in plasmacellule, a produrre IgE specifiche; grazie l'azione di IL-5, inducono l'attivazione e la differenziazione degli eosinofili, prolungandone la sopravvivenza; per effetto di IL13, favoriscono la produzione di IgE le quali si legano sui recettori Fc γ R1 presenti sui basofili e mastociti, inducendo la loro degranulazione, con liberazione di mediatori pre-formati e neoformati, incluse citochine (IL4, IL-5, IL 13, TNF- β , eotassina), chemochine, favorendo l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali e richiamando eosinofili e altre cellule nei tessuti interessati dalla flogosi.

- Linfociti Th9, sono una sottopopolazione di linfociti, che deriva e si differenzia a partire dai Th2 per effetto di IL4 e TGF- β . La citochina IL-9, da essi prodotta, promuove la proliferazione di eosinofili, basofili e mastociti, "up-regolando" anche l'espressione dei recettori ad alta affinità per IgE, presenti sulla loro superficie. Ha un ruolo importante nella cronicizzazione del quadro infiammatorio, stimola le cellule mucipare a produrre muco e partecipa ai processi di rimodellamento tissutale delle vie respiratorie²⁸.
- Linfociti Th17, cellule effettrici che producono IL-17, sono principalmente coinvolti nella patogenesi delle malattie autoimmuni e delle malattie infiammatorie croniche granulomato-se. Tuttavia, nell'uomo, è stata dimostrata una loro particolare plasticità che permetterebbe un loro shift da Th-17, produttori di IL-17, a Th-2, produttori di IL-4²⁹. In particolare nell'asma, la maggior produzione di IL-17, caratterizza il fenotipo neutro-

filo, mentre la prevalenza di IL-4 caratterizza il fenotipo eosinofilo. Differenti genotipi sarebbero all'origine delle differenti espressioni fenotipiche³⁰.

- Linfociti T regolatori (Treg): sono linfociti con funzioni soppressive, che si sviluppano nell'ambito del sistema immune, nel corso della risposta adattativa nei confronti di antigeni esogeni. Il clone meglio caratterizzato è quello delle cellule CD4+CD25+. Esse devono il loro effetto soppressivo alla espressione sulla loro superficie di alti livelli di fattore di trascrizione Fox p3⁷. Sono state descritte differenti modalità di soppressione esplicate da Treg, fra cui le principali sono dovute alla produzione di citochine IL-10, TGF- β e all'espressione di molecole di membrana, CTL-4 PD-1 e BTLA³¹.

Le Treg CD4+CD25+ possono sopprimere l'azione dei sottotipi di T effettrici sopra elencati, sia direttamente, che attraverso alcuni importanti effetti sulle DC: a) formano aggregati attorno alle dendritiche, grazie alla espressione della molecola di adesione LFA1, in modo da ostacolare l'espressione sulle cellule dendritiche di CD80 e CD86 (32); b) competono con le cellule T naive (Th0) nel loro contatto con le DC, riducendo la loro capacità di attivare cellule T effettrici; c) sopprimono l'attivazione di mastociti, basofili ed eosinofili, che infiltrano i tessuti degli organi bersaglio della flogosi allergica, provocandone il "remodelling"; d) interagiscono direttamente con neutrofili, cellule B, e T natural Killer, attraverso l'effetto di molteplici citochine e fattori solubili, che determinano le variazioni del microambiente⁷.

L'immunodeviiazione della risposta delle cellule Th da Th2 verso una risposta protettiva di tipo Th1, che si ottiene con la somministrazione di alte dosi ripetute di allergene, ovvero con l'ITS, è dovuta principalmente alla induzione di cellule T reg e alla stimolazione della produzione di IL-10. Grazie alle molteplici interazioni di esse con tutte le altre cellule della risposta immune, si ottiene la "conversione" verso uno stato di "tolleranza", nei confronti dell'allergene somministrato³³. In tal modo, gli effetti dell'ITS si esplicano sia sulla risposta umorale, sia su quella cellulo-mediata, nei confronti dell'allergene³⁴.

Come già ricordato, gli effetti dell'immunoterapia sulla risposta umorale, ovvero l'incremento di IgG1 e IgG4 e, in minor misura, di IgA allergene-specifiche, sono noti da tempo². Il meccanismo attraverso il quale ciò si verifica è stato scoperto in anni più recenti. Oggi sappiamo che l'attivazione dei linfociti B a produrre IgG 4 "bloccanti" è favorita dall'effetto di IL-10, citochina derivata da Treg ed, analogamente, per effetto sia di IL-10 che di TGF- β , vengono sintetizzate IgA "protettive"³⁵⁻³⁷.

Tali anticorpi, dimostrati nel liquido di lavaggio nasale e nel siero di pazienti trattati con ITS, sono in grado di inibire la liberazione di istamina in vitro da parte dei basofili, grazie alla loro capacità di competere con le IgE specifiche nell'attacco ai recettori Fc- γ ll, espressi sulla superficie dei basofili. Inoltre, le IgG prodotte

in risposta alla ITS agirebbero ostacolando la presentazione dei complessi allergene-IgE alle "antigen presentig cells" (APC), a livello della superficie mucosa, come dimostrato in modelli in vitro, utilizzando sieri di soggetti affetti da pollinosi da betulla³⁸. Questa attività inibitoria è stata confermata da numerosi studi, per la maggior parte condotti su pazienti trattati con ITS sottocutanea; in essi si dimostra l'importanza delle IgG4 nella soppressione, attuata da cellule Treg CD4+CD25+, della attivazione delle cellule Th2 e dei linfociti B che producono IgE specifiche, sia nei soggetti affetti da allergia respiratoria che in pazienti allergici a veleno di imenotteri^{39 40}.

A conferma della capacità dell'ITS di stimolare la proliferazione e l'attivazione di Treg, è stato dimostrato, in soggetti trattati con estratto di graminacee, un significativo incremento dell'infiltrato di cellule Treg CD4+CD25+, Foxp3, allergene specifiche, nella mucosa nasale e anche nel sangue periferico; nello stesso studio è stato rilevato che l'efficacia clinica del trattamento con l'estratto allergenico e il grado di inibizione della infiammazione allergica, durante il periodo di impollinazione, sono direttamente proporzionali alla concentrazione di cellule Treg nella mucosa nasale, misurata al termine dell'ITS⁴¹.

L'ITS attiva anche la sintesi di mRNA che codifica per IL-10 non solo nei linfociti T regolatori, ma anche in linfociti B, monoliti e cellule dendritiche, che hanno il ruolo di APC; Questa citochina, progressivamente secreta durante ITS, sopprime in modo significativo sia la produzione di IgE totali che di IgE allergene-specifiche, potenziando così il suo effetto anti-infiammatorio; è in grado di indurre lo switch IgE $\rightarrow$ IgG, agendo sui linfociti B allergene-specifici, che sintetizzano IgG1 ed IgG4. Ricordiamo che queste ultime, definite anticorpi "bloccanti", sono le uniche IgG la cui catena pesante può modificarsi, così da divenire un anticorpo funzionalmente monomero, a bassa affinità per il recettore Fc- γ , che lega l'allergene, ma non è in grado di legarsi in modo efficiente alla membrana dei mastociti. In questo modo si ottiene una inibizione della attivazione mastocitaria IgE-dipendente, prevenendo la liberazione delle citochine pre- e neo-formate, responsabili della flogosi allergica immediata e tardiva; agisce riducendo la produzione di IL-5 e, quindi, la sopravvivenza degli eosinofili, favorendone l'apoptosi⁷. Tali effetti sono provati dal riscontro di una significativa riduzione dell'infiltrato infiammatorio, costituito da cellule T, B, eosinofili, basofili, mastociti e neutrofili, oltre che di citochine, in biopsie nasali effettuate durante e al di fuori della stagione di impollinazione, in soggetti sottoposti ad immunoterapia, confrontati con soggetti non trattati⁴².

Analogamente, l'ITS stimolerebbe anche per la sintesi di TGF- β , citochina con potenti proprietà immunoregolatrici, essenziale per il mantenimento della tolleranza immunologica nei confronti del "self", ma anche in grado di indurre la proliferazione di Treg Foxp3+, di "down regolare" l'espressione

di recettore ad alta affinità per IgE (Fc- γ -RI) sulle cellule dendritiche, di sopprimere la sintesi di IgE ed indurre la sintesi di IgA⁴³. Grazie al ruolo regolatorio di TGF- β e IL10, l'ITS sublinguale si è dimostrata in grado di indurre, in bambini asmatici allergici ad acari, dopo 6-12 mesi di trattamento, una significativa riduzione di IgE ed un contemporaneo aumento di IgA sieriche⁴⁴.

Per quanto riguarda invece la concentrazione di anticorpi "bloccanti" IgG4 ottenuta con ITS e l'efficacia a lungo termine della terapia, esistono pareri discordanti. Infatti, secondo alcuni Autori, pur decadendo la loro concentrazione sierica dell'80% già dopo 2 anni dal termine del trattamento, i benefici clinici persistono. Essi ipotizzano perciò che non sia tanto la quantità di anticorpi IgG4 circolanti, bensì la loro funzionalità a contribuire al mantenimento dei risultati al follow-up⁴⁵. In un più recente studio multicentrico, i risultati ottenuti con 3 anni di trattamento con estratto sublinguale di Phleum pratense, in pazienti affetti da rinocongiuntivite moderata-grave, hanno dimostrato una differenza significativa

della concentrazione sierica di IgG4 e di altre componenti sieriche "bloccanti" fra il gruppo di soggetti trattati, rispetto ai controlli, già dopo 2 mesi di trattamento e oltre; 2 anni dopo il termine dell'ITS la differenza fra i 2 gruppi si manteneva ancora significativa, sia per quanto riguarda la concentrazione di IgG4 ($p < ,0001$), che il fattore bloccante le IgE ($p < ,0001$)⁴⁶.

L'effetto dell'ITS sulle cellule B di indurre uno "shift" della produzione di Ig allergene-specifiche da IgE a IgG4 non è un fenomeno tutto/nulla. Infatti, la sintesi di IgE specifiche non viene subito e completamente inibita durante ITS, così che durante la fase iniziale del trattamento, si verifica un incremento sia delle IgE sieriche, che, in misura maggiore, delle IgG4; il rapporto IgE/IgG4 specifiche si riduce dai 6 mesi ai 3 anni di terapia, qualsiasi sia l'allergene utilizzato per ITS. Inoltre, nei soggetti affetti da pollinosi, nel periodo di impollinazione, l'ITS inibisce l'incremento di IgE sieriche. Tali variazioni della risposta umorale allergene specifica si ottengono con ITS sia sottocutanea sia sublinguale^{47,48}.

La Figura 1 riassume i principali meccanismi d'azione dell'ITS.

Bibliografia

- Noon L. *Prophylactic inoculation against hay fever*. Lancet 1911;177:1572-3.
- Cooke RA, Barnard JH, Hebal S, et al. *Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever)*. J Exp Med 1935;62:733-50.
- Passalacqua G. *New horizons of specific immunotherapy*. Not Allergol 2010;3:105-12.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy*. N Engl J Med 1999;341:468-75.
- Jacobsen L, Niggemann B, Moller C, et al. *Specific immunotherapy has long-term preventive effects of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on PAT study*. Allergy 2007;62:943-8.
- Paino GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year follow-up study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1932-7.
- Adkiss CA, Adkiss MA. *Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells*. J. Allergy Clin. Immunol 2009;123:735-46.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: a WHO position paper*. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
- Kaisho T, Akira S. *Toll-like receptor function and signalling*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:979-87.
- Vercelli D. *Learning from discrepancies: CD14 polymorphism, atopy and the endotoxin switch*. Clin Exp Allergy 2003;33:153-5.
- Tsicopoulos A, Azzaoui I, Duez C. *Immunité innée et allergie: les cellules dendritiques. Innate immunity and allergy: the dendritic cells*. Rev Franc Allergol Immunol Clin 2005;48:150-4.
- Burchell JT, Strickland DH, Stumbles PA. *The role of dendritic cells and regulatory T cells in allergic asthma*. Pharmacol Ther 2010;125:1-10.
- Hammad H, Lambrecht BN, Tonnel AB, et al. *Monocyte-derived dendritic cells induce a house dust mite-specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice: involvement of CCR7*. J. Immunol 2002;169:1524-34.
- Kanzler H. *Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists*. Nat Med 2007;13:552-9.

- Tulic MK, Fiset PO, Christodoulou P, et al. *Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:235-44.
- Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. *Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis*. N Engl J Med 2006;355:1445-55.
- Gavreau GM, Hessel EM, Boulet LP, et al. *Immunostimulatory sequences regulate interferon-inducible genes but not allergic airway responses*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:15-20.
- Mc Cormack PL, Wagstaff AJ. *Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro)*. Drugs 2006;66:931-8.
- Jutel M, Jaeger I, Suck R, et al. *Allergen immunotherapy with recombinant grass allergens*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:608-13.
- Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.
- Kussebi F, Karamloo F, Rhyner C, et al. *A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy*. J. Allergy Clin Immunol 2005;115:323-9.
- Ohshima Y, Yang LP, Uchiyama T, et al. *OX40 costimulation enhances interleukin-4 (IL-4) expression at priming and promotes the differentiation of naïve human CD4+ T cells into high IL-4 producing effectors*. Blood 1998;92:3338-45.
- Beier KC, Kallinich T, Hamelman E. *T-cell co-stimulatory molecules: novel targets for treatment of allergic airway diseases*. Eur Respir J 2007;30:383-90.
- Ito T, Yang M, Wang YH, et al. *Plasmacytoid dendritic cells prime IL-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand*. J Exp Med 2007;204:105-15.
- Annunziato F, Romagnani S. *Heterogeneity of human effector CD4 T cells*. Arthritis Res Ther 2009;11:257-60.
- Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. *The biology of IgE and the basis of allergic diseases*. Annu Rev Immunol 2003;21:579-628.
- Chatila TA, Li N, Garcia Lloret M, et al. *T-cell effector pathways in allergic diseases: transcriptional mechanisms and therapeutic targets*. J. Allergy Clin Immunol 2008;121:812-25.

- ²⁸ James L.K, Durham SR. *Update on mechanism of allergen injection immunotherapy*. Clin Exp Allergy 2008;38:1074-88.
- ²⁹ Annunziato F, Romagnani S. *Do studies in humans better depicts Th17 cells?* Blood 2009;114:2213-19.
- ³⁰ Cookson W. *Genetic and genomic of asthma and allergic diseases*. Immunol Rev 2002;190:195-206.
- ³¹ Veldhoen M, Uytendhoeve C, van Snick J, et al. *Transforming growth factor-beta reprograms the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin producing subset*. Nat Immunol 2008;9:1341-6.
- ³² Burchell JT, Strickland TH, Stumbles PA. *The role of dendritic cells and regulatory T cells in the regulation of allergic asthma*. Pharmacol Ther 2010;125:1-10.
- ³³ Burastero SE, Mistrello G, Falagiani P, et al. *Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen specific T-cell proliferation and interleukin-10 production*. Ann. Allergy Asthma Immunol 2008;1100:343-50.
- ³⁴ Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, et al. *Mechanisms of immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1025-34.
- ³⁵ Jutel M, Adkiss M, Budak F, et al. *IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy*. Eur J Immunol 2003;33:1205-14.
- ³⁶ Nouri-Aria KT, Wacholz PA, Francis JN, et al. *Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 response and blocking IgG activity*. J. Immunol 2004;172:3252-9.
- ³⁷ Pilette C, Nouri Aria KT, Jacobsen MR, et al. *Grass pollen immunotherapy induces an allergen specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression*. J Immunol 2007;178:4658-66.
- ³⁸ Ejrnaes AM, Svenson M, Lund G, et al. *Inhibition of rBet v1-induced basophils histamine release with specific immunotherapy-induced serum immunoglobulin G: non evidence that FcγRIIb signalling is important*. Clin Exp Allergy 2006;36:273-82.
- ³⁹ Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, et al. *Monitoring allergen immunotherapy of pollen-allergic patients: the ratio of allergen specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome*. Clin Exp Allergy 1999;29:497-506.
- ⁴⁰ Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, et al. *Venom-specific IgG antibody in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings*. Clin Exp Allergy 1999;29:647-60.
- ⁴¹ Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, et al. *Grass pollen immunotherapy induces Foxp3 expressing CD4+CD25+ cells in the nasal mucosa*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1467-72.
- ⁴² Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr, et al. *Effects of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells*. J Allergy Clin Immunol 1991;87:855-66.
- ⁴³ Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. *Mechanisms of immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1025-34.
- ⁴⁴ Bahceciler NN, Arikian C, Taylor A, et al. *Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites*. Int Arch Allergy Immunol 2005;136:287-94.
- ⁴⁵ Wilcock LK, Wacholz PA, Na DH, et al. *Time course of serum IgG4 levels and IgG inhibitory activity following withdrawal of grass pollen immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:265.
- ⁴⁶ Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long term clinical efficacy in grass pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:131-8.
- ⁴⁷ Moingeon P, Batard T, Fadel R, et al. *Immune mechanisms of allergen specific sublingual immunotherapy*. Allergy 2006;61:151-65.
- ⁴⁸ Rossi RE, Monasterolo G, Coco G, et al. *Evaluation of serum IgG4 antibodies specific to grass pollen allergen components in the follow up of allergic patients undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy*. Vaccine 2007;25:957-64.

Linee di ricerca e prospettive future dell'immunoterapia specifica

INTRODUZIONE

Negli ultimi 10 anni l'ITS ha conosciuto un periodo di notevole e accelerato sviluppo, soprattutto dal punto di vista sperimentale. Ciò è dovuto alla sempre più dettagliata conoscenza sulla fisiopatologia della reazione allergica e sui meccanismi di azione dell'ITS stessa¹. Le linee di ricerca sono molteplici e differenziate, quindi verranno qui trattati i più recenti sviluppi, dando la precedenza a quegli approcci che hanno avuto già un riscontro clinico nell'uomo e fornendo alcuni cenni su quelli tuttora in fase di evoluzione. La maggioranza dei nuovi approcci sperimentali è stata utilizzata per le allergopatie respiratorie, ma stanno comparando interessanti comunicazioni anche sull'allergia alimentare e la dermatite atopica. Una panoramica delle potenzialità di sviluppo futuro per l'ITS in generale è riassunta nella Figura 1.

		NUOVE INDICAZIONI	Allergia alimentare Latex Dermatite atopica
SOMMINISTRAZIONE	Liposomi Intralinfatica Epicutanea Biolistica Sostanze Mucoadesive		
RICOMBINANTI	Ricombinanti purificati Isoforme ipoallergeniche Peptidi Proteine chimeriche	ADIUVANTI	Batterici DNA
		VACCINAZIONE GENICA	c-DNA Plasmidi Repliconi

Fig. 1. Nuovi approcci per l'ITS.

LE NUOVE INDICAZIONI

L'ITS è efficace in tutte le patologie IgE-mediate, ed è tanto più efficace quanto più la reazione è "pura". Un esempio molto chiaro di questo fatto è la vaccinazione per il veleno di imenotteri. Sulla

base di ciò è ragionevole attendersi una buona efficacia anche in altre reazioni IgE mediate pure come l'allergia alimentare. Infatti, i primi studi con l'ITS sottocutanea per l'allergia alle arachidi riportavano ottimi risultati clinici in termini di efficacia, ma un elevato numero di eventi avversi gravi. La via sublinguale consente in teoria di ovviare all'inconveniente, e infatti sono state effettuate alcune sperimentazioni molto promettenti. Enrique et al. hanno dimostrato una riduzione della dose soglia di provocazione orale di circa il 50% nell'allergia a nocciola utilizzando un preparato sublinguale². Tale risultato è stato replicato subito dopo con l'allergene Pru p 3 della pesca³ e, recentemente, è stato segnalato che l'ITS orale con estratto di arachidi produce un misurabile beneficio clinico, associato a consistenti modificazioni immunologiche⁴. A tale osservazione ha fatto seguito un trial randomizzato e controllato di ITS orale con estratto di arachidi in bambini con reazioni gravi, che ha dimostrato un incremento significativo della massima dose tollerata⁵. Su questa falsariga sono stati svolti anche studi pilota per verificare la possibile efficacia dell'immunoterapia epicutanea nell'allergia al latte vaccino e i primi risultati sono stati estremamente incoraggianti⁶. Altro campo di possibile applicazione è quello della dermatite atopica, almeno nelle forme "estrinseche". Esistono a questo proposito alcune segnalazioni interessanti. Pajno et al.⁷ hanno utilizzato la SLIT con estratto di acari in bambini con dermatite atopica, ottenendo dopo 9 mesi di trattamento una riduzione significativa dello SCORAD anche se solo nelle forme lievi e moderate. Werfel et al.⁸ hanno ottenuto risultati simili in una casistica di adulti con ITS sottocutanea a tre differenti dosaggi. Interessante notare che in quest'ultimo studio, l'efficacia clinica era chiaramente dose-dipendente. Infine, sono stati segnalati risultati positivi con la SLIT nelle reazioni locali estese da veleno di ape, anche se in quest'ultimo caso si tratta per il momento solo di un modello sperimentale⁹.

LE NUOVE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

La somministrazione sublinguale rappresenta al momento l'unica alternativa clinicamente valida alla via sottocutanea, ma sono allo studio altre possibili modalità di vaccinazione. La via intralinfatica si è dimostrata altrettanto efficace dell'equivalente via sottocutanea, ma con solo tre iniezioni e con un dosaggio 10 volte minore di allergene¹⁰. In questo caso l'estratto viene somministrato direttamente in un linfonodo inguinale sotto guida ecografica. Il razionale è quello di porre l'allergene in diretto contatto con le antigen presenting cells, senza passare attraverso il circolo sistemico, come avviene con l'iniezione sottocutanea e, verosimilmente, con la via sublinguale. Lo stesso razionale è alla base della somministrazione epicutanea (mediante patch), che in uno studio recente nell'uomo si è mostrata capace di indurre modificazioni immunologiche analoghe alla somministrazione iniettiva¹¹. L'ITS epicutanea è stata

utilizzata con successo anche nell'allergia al latte vaccino⁶. L'utilizzo di nanoparticelle iniettate tramite aria compressa (iniezione biolistica) è un altro interessante approccio, che però è stato utilizzato al momento solo nell'animale¹². Per quanto riguarda la SLIT, è allo studio l'uso di sostanze mucoadesive (chitosani e ciclodestrine) che dovrebbero aumentare il tempo di permanenza dell'allergene sulla mucosa buccale¹³. I liposomi sembravano essere un mezzo di somministrazione promettente per l'ITS iniettiva, data la loro buona tollerabilità, ma dopo uno studio positivo in pazienti allergici ad acari della polvere¹⁴ non sono stati prodotti altri risultati clinici. Infine, è stato osservato in un modello animale che la somministrazione di allergene direttamente nelle ghiandole salivari ha un potente effetto desensibilizzante¹⁵.

ASSOCIAZIONE CON ANTI-IGE

La sequenza allergene-IgE-mastocita è il trigger primario delle reazioni allergiche, e nel caso dell'allergia a veleno di imenotteri rappresenta il meccanismo patogenetico unico (reazione IgE-mediata "pura"). Pertanto, ci si attende che la riduzione delle IgE abbia un effetto particolarmente rilevante in tale patologia. L'anticorpo anti IgE Omalizumab si lega al domain Ce3 delle IgE impedendone il legame al recettore su mastociti e basofili e riducendo il livello di IgE totali circolanti¹⁶. L'associazione di Omalizumab e ITS è stata proposta con il principale razionale di ridurre le reazioni avverse durante la fase di induzione, consentendo quindi un più rapido raggiungimento della dose di mantenimento. Tale approccio è stato utilizzato con successo nell'uomo in un trial clinico controllato¹⁷. Un altro possibile razionale è quello di incrementare l'efficacia della ITS stessa. Tale effetto è già stato osservato con ITS ad allergeni inalatori¹⁷⁻¹⁹, ove l'associazione con anti-IgE incrementa l'efficacia dell'ITS di oltre l'80%. Il principale limite della terapia con Omalizumab è senz'altro rappresentato dal suo elevato costo.

I PEPTIDI

Il principio alla base di questo tipo di vaccinazione è quello di somministrare, invece dell'intera molecola antigenica, solo alcuni peptidi che possano essere riconosciuti dalle cellule T ma non dalle IgE. In vitro è stato peraltro ripetutamente dimostrato che alte dosi di peptidi sono in grado di rendere anergici o comunque funzionalmente inattivi i linfociti T CD4+ alla stimolazione con lo specifico antigene²⁰. Esistono alcuni studi di immunoterapia nell'uomo con peptidi da allergeni inalatori, che dopo alcuni risultati controversi²¹ hanno iniziato a fornire risultati positivi²²⁻²⁴. L'ultimo studio pubblicato²³, ha riportato nell'uomo una buona tollerabilità dei peptidi di Fel d 1 con una pronta riduzione della reattività cutanea ritardata. L'approccio con peptidi lunghi > 30 aminoacidi) è stato utilizzato anche nell'allergia a veleno di imenotteri somministrando a 16 pazienti una miscela di peptidi della fosfolipasi A2. Tale immunoterapia è risultata ben tollerata e ha prodotto effetti immunologici

simili all'ITS tradizionale, ma in tale studio non è stata effettuata valutazione clinica²⁵.

ALLERGENI RICOMBINANTI, MODIFICATI E ISOFORME IPOALLERGENICHE

L'evoluzione della tecnologia e dell'ingegneria genetica ha consentito di purificare, clonare e riprodurre molte delle proteine allergeniche contenute negli estratti grezzi. In linea di principio è possibile oggi effettuare test cutanei in vivo o test in vitro per ciascuna delle proteine componenti un allergene per verificare a quale di esse in particolare il paziente risponde con IgE²⁶⁻²⁷. Questo approccio è noto come "component resolved diagnosis" e renderebbe ipotizzabile effettuare l'immunizzazione solo con le proteine rilevanti, per ottenere una risposta estremamente specifica, consentendo inoltre di ridurre il rischio dovuto alla somministrazione di proteine, molte delle quali non coinvolte nella sensibilizzazione. Sulla stessa falsariga è possibile produrre le cosiddette isoforme degli allergeni, ossia proteine lievemente diverse da quella nativa e quindi meno allergeniche, oppure modificare solo determinate regioni della proteina (site-directed mutagenesis), in modo da cambiarne la struttura tridimensionale (riconosciuta dalle IgE), mantenendo però gli epitopi riconosciuti dalle cellule T. Le proteine ricombinanti purificate sono state utilizzate con parziale successo nell'ITS per polline di graminacee²⁸. Un altro studio randomizzato e controllato ha però mostrato che l'efficacia della vaccinazione con Bet v 1 ricombinante e purificato ha un'efficacia non superiore a quella dell'estratto tradizionale²⁹. Per quanto riguarda gli imenotteri, sono state prodotte alcune componenti ricombinanti del veleno³⁰. Per tutte è stata dimostrata la ridotta capacità di legare le IgE pur mantenendo intatta la specificità epitopica per le cellule T. Al momento, non esistono trial clinici, ma soltanto evidenze di efficacia immunologica in vitro ex vivo³¹. Solo di recente sono stati prodotti gli allergeni maggiori di acaro per uso immunoterapico, ma non vi sono ancora dati in vivo³².

GLI ADIUVANTI

Come è noto, l'adiuvante potenzia l'effetto dell'antigene e quindi consente la somministrazioni di dosi minori di allergene. Ovviamente gli adiuvanti tradizionali come quello di Freund sono tossici ed irritanti e non possono essere utilizzati nell'uomo. In questo contesto è stata avviata la ricerca di adiuvanti più sicuri e tollerati e tra questi è emerso il monofosforil lipidico a (MPLA), derivato da

un ceppo non patogeno di salmonella. L'ITS con MPLA è stato sperimentato con successo nell'uomo sia per le graminacee che per l'ambrosia³³⁻³⁴ ed è già disponibile in commercio.

Il DNA batterico è tra i più potenti adiuvanti capaci di indurre una risposta TH1, tramite la stimolazione del toll-like receptor 9 dell'immunità innata³⁵. Per tale motivo è stato messo a punto un vaccino costituito dall'allergene maggiore di ambrosia coniugato con oligonucleotidi di derivazione batterica. Tale vaccino è risultato efficace e sicuro in uno studio randomizzato e controllato, producendo effetti clinici significativi mantenutisi anche durante la seconda stagione di pollinazione³³. Nuovi vaccini coniugati con DNA batterico sono al momento in fase di studio con buoni risultati in termini di sicurezza ed effetti immunologici³⁷.

LE PROTEINE CHIMERICHE E DI FUSIONE

Sempre grazie all'ingegneria genetica è possibile sintetizzare proteine non esistenti in natura e che contengono epitopi allergenici provenienti da più specie diverse. Ciò è stato fatto per gli inalanti, producendo una proteina chimera con i determinanti allergenici di betulla e graminacee contemporaneamente³⁸. Per gli imenotteri, sono state sintetizzate proteine di fusione contenenti gli epitopi di PLA2 e ialuronidasi³⁹ e di PLA2, ialuronidasi e melittina⁴⁰. Tali proteine consentirebbero in linea teorica di vaccinare con una sola molecola anche i pazienti sensibilizzati a più allergeni. Non ci sono per il momento studi nell'uomo.

LA VACCINAZIONE GENICA CON PLASMIDI

Questo approccio rappresenta lo sviluppo sperimentale più avanzato nel campo dell'ITS. La sua base consiste nell'osservazione che la somministrazione (iniezione) di plasmidi di DNA codificanti per un antigene conferisce protezione contro l'antigene stesso⁴¹. Si tratta a tutti gli effetti di una trasfezione, che consente all'organismo di produrre internamente l'antigene e presentarlo al proprio sistema immunitario. La tecnica consente, per esempio, di somministrare geni che codificano per isoforme ipoallergeniche dell'antigene, oppure che codificano per una fusione allergene-ubiquitina in modo da facilitare il trasporto della proteina codificata al reticolo endoplasmico. Tale approccio per quanto riguarda il veleno di imenotteri è stato applicato con successo nel modello murino con un plasmide codificante per la PLA2⁴², ma anche in questo caso non esistono studi nell'uomo.

Bibliografia

- James LK, Durham SR. *Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy*. Clin Exp Allergy 2008;38:1074-88.
- Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. *Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1073-9.
- Fernández-Rivas M, Garrido Fernández S, Nadal JA, et al. *Randomized*

double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. Allergy 2009;64:876-83.

- Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.
- Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:83-90.

- ⁶ Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. *Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:1165-7.
- ⁷ Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:164-70.
- ⁸ Werfel T, Breuer K, Ruëff F, et al. *Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study.* Allergy 2006;61:202-5.
- ⁹ Severino M, Cortellini G, Bonadonna P, et al. *Sublingual immunotherapy for large local reactions. due to honeybee sting. Double blind placebo controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:44-8.
- ¹⁰ Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. *Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial.* Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105:17908-12.
- ¹¹ Senti G, Graf N, Haug S, et al. *Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:997-1002.
- ¹² Kendall M, Mitchell TJ, Costigan G, et al. *Downregulation of IgE antibody and allergic responses in the lung by epidermal biolistic microparticle delivery.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:275-82.
- ¹³ Saint-Lu N, Tourdot S, Razafindratsita A, et al. *Targeting the allergen to oral dendritic cells with mucoadhesive chitosan particles enhances tolerance induction.* Allergy 2009;64:1003-13.
- ¹⁴ Basomba L, Tabar A, De Rojas DH, et al. *Allergen vaccination with a liposome-encapsulated extract of Dermatophagoides pteronyssinus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asthmatic patients.* J Allergy Clin Immunol 2002;109:943-8.
- ¹⁵ Grewal JS, Pilgrim S, Grewal S et al. *Salivary glands act as mucosal inductive sites via the formation of ectopic germinal centres after site-restricted CMV infection.* FASEB J 2011;25:1680-96.
- ¹⁶ Corne J, Djukanovitch R, Thomas L, et al. *The effect of intravenous administration of chimeric anti IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects. Efficacy, safety and pharmacokinetics.* J Clin Invest 1997;99:879-87.
- ¹⁷ Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. *Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed induced seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:134-40.
- ¹⁸ Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. *Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002;109:274-80.
- ¹⁹ Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. *DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma.* Clin Exp Allergy 2009;39:271-9.
- ²⁰ O'Hehir R, Aguilar BA, Schmidt TJ, et al. *Functional inactivation of Dermatophagoides spp reactive human T cell clones.* Clin Exp Allergy 1991;21:208-15.
- ²¹ Norman PS, Ohman JJ, Long A, et al. *Treatment of cat allergy with T cell reactive peptides.* Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1623-8.
- ²² Oldfield WL, Larché M, Kay AB. *A double blind placebo controlled study of short-peptides derived from Fel d 1 in cat allergic subjects.* Lancet 2002;360:47-53.
- ²³ Worm M, Lee HH, Kleine-Tebbe J, et al. *Development and preliminary clinical evaluation of a peptide immunotherapy vaccine for cat allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:89-97, 97.e1-14.
- ²⁴ Larché M. *Update on the current status of peptide immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:906-9.
- ²⁵ Fellrath JM, Kettner A, Dufour N, et al. *Allergen-specific T-cell tolerance induction with allergen-derived long synthetic peptides: results of a phase I trial.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:854-61.
- ²⁶ Mari A. *Skin test with a timothy grass (Phleum pratense) pollen extract vs. IgE to a timothy extract vs. IgE to rPhl p 1, rPhl p 2, nPhl p 4, rPhl p 5, rPhl p 6, rPhl p 7, rPhl p 11, and rPhl p 12: epidemiological and diagnostic data.* Clin Exp Allergy 2003;33:43-51.
- ²⁷ Pitner M, Vrtala S. *Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens.* Clin Exp Allergy 2004;34:597-603.
- ²⁸ Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. *Allergen immunotherapy with recombinant grass allergens.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:608-13.
- ²⁹ Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. *Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:951-60.
- ³⁰ Grunwald T, Bockisch B, Spillner E, et al. *Molecular cloning and expression in insect cells of honeybee venom allergen acid phosphatase (Api m 3).* J Allergy Clin Immunol 2006;117:848-54.
- ³¹ Forster E, Dudler T, Gmachl M, et al. *Natural and recombinant enzymatically active or inactive bee venom phospholipase A2 has the same potency to release histamine from basophils in patients with Hymenoptera allergy.* J Allergy Clin Immunol 1995;95:1229-35.
- ³² Asturias JA, Ibarrola I, Arilla MC, et al. *Engineering of major house dust mite allergens Der p 1 and Der p 2 for allergen-specific immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2009;39:1088-98.
- ³³ Drachenberg HJ, Wheeler H. *A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections.* Allergy 2001;56:498-505.
- ³⁴ Baldrick P, Richardson D, Woroniecki SR, et al. *Pollinex Quattro Ragweed: safety evaluation of a new allergy vaccine adjuvanted with monophosphoryl lipid A (MPL) for the treatment of ragweed pollen allergy.* J Appl Toxicol 2007;27:399-409.
- ³⁵ Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, et al. *Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:1144-51.
- ³⁶ Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. *Immune Tolerance Network Group. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis.* N Engl J Med 2006;355:1445-55.
- ³⁷ Senti G, Johansen P, Haug S, et al. *Use of A-type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial.* Clin Exp Allergy 2009;39:562-70.
- ³⁸ Wild A. *A recombinant allergen chimera as novel mucosal vaccine candidate for prevention of multi-sensitivities.* Allergy 2007;62:33-41.
- ³⁹ Kussebi F, Karamloo F, Rhyner C, et al. *A major allergen gene-fusion protein for potential usage in allergen-specific immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:323-9.
- ⁴⁰ Karamloo F, Schmid-Grendelmeier P, Kussebi F, et al. *Prevention of allergy by a recombinant multiallergen vaccine with reduced IgE binding and preserved T cell epitopes.* Eur J Immunol 2005;35:3268-76.
- ⁴¹ Tang DC, DeVit M, Johnston SA. *Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response.* Nature 1992;356:152-4.
- ⁴² Jilek S, Barbey C, Spertini F, et al. *Antigen independent suppression of the allergic immune response to bee venom phospholipase A2 by DNA vaccination in CBA/J mice.* Immunology 2001;166:3612-21.

• Corrispondenza: Cristoforo Incorvaia, Allergologia/Pneumologia Riabilitativa, Istituti Clinici di Perfezionamento, via Bignami 1, 20126 Milano - Tel. +39 02 579993289 - Fax +39 02 57993579 - E-mail: cristoforo.incorvaia@gmail.com