

INTERNATIONAL

NOTIZIARIO

ALLERGOLOGICO



ISSN 2038-2553

2024 • Vol. 42 • n. 1

La Citologia Nasale in Rinoallergologia
Nasal Cytology in Rhinoallergology
Citología nasal en Rinoalergología

**Immunoterapia specifica
e tolleranza: le ILC2 regolatorie**
**Specific immunotherapy
and tolerance: regulatory ILC2s**
**Inmunoterapia específica
y tolerancia: las ILC2 reguladoras**

Anafilassi: 10 passi per riconoscere e gestire questa emergenza
Anaphylaxis: 10 steps to recognise and manage this emergency
Anafilaxia: 10 pasos para reconocer y manejar esta emergencia

**VUOI VEDERE
GLI ACARI DA VICINO?
WANT TO SEE MITES
UP CLOSE?
¿QUIERES VER
LOS ÁCAROS DE CERCA?**



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2024 • Vol. 42 • n. 1

DIRETTORE RESPONSABILE

EDITOR IN CHIEF • DIRECTOR EDITORIAL

Gianni Mistrello

REDAZIONE

EDITORIAL STAFF • REDACCIÓN

Lorenzo Romagnoli

PROGETTO GRAFICO

GRAPHIC DESIGN • DISEÑO GRÁFICO

Maura Fattorini

STAMPA

PRINT • IMPRENTA

Àncora Arti Grafiche

via Benigno Crespi, 30 - 20159

Milano, Italia • Milan, Italy



Lofarma 1945

AMMINISTRAZIONE

ADMINISTRATION • ADMINISTRACIÓN

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143

Milano, Italia • Milan, Italy

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: redazione@lofarma.it

www.lofarma.it

www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione quadrimestrale

Registration with the Court of Milan n. 306 of 1.8.1980

Four-monthly publication

Registro en el Tribunal de Milán n. 306 de 1.8.1980

Publicación cuatrimestral

Il **Notiziario Allergologico** è on-line su
The **Notiziario Allergologico** is on-line at
El **Notiziario Allergologico** está en-línea en

www.lofarma.it

COPERTINA • COVER • PORTADA

Gli acari sono artropodi della classe degli aracnidi a cui appartengono anche i ragni. Nel mondo si conoscono più di 60.000 specie acaridiche diverse; alcune di queste rivestono un'importanza particolare perché rappresentano una fonte di molecole (allergeni) che possono provocare nell'uomo reazioni allergiche specifiche. In base alla loro ubiquità e rilevanza allergologica gli acari possono essere divisi in due principali categorie: a) pyroglyphidae, a cui appartengono gli acari della polvere di casa (House Dust Mites, HDM), cioè i Dermatophagoides farinae e pteronyssinus; b) non-pyroglyphidae o acari delle derrate alimentari (storage mites, SM).

Quelli più facilmente riscontrabili nelle derrate alimentari stoccate nei magazzini e nei silos sono *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor* e *G. domesticus*. Essi possono essere responsabili di allergie respiratorie occupazionali che colpiscono i lavoratori addetti alla produzione di prodotti alimentari o alla movimentazione dei cereali o farine.

In Italia, in provincia di Parma, si produce uno dei prosciutti più apprezzati nel mondo, cioè il prosciutto crudo. Ebbene, sulle pareti e sui pavimenti dei locali adibiti alla loro stagionatura si può notare, a causa delle particolari condizioni di umidità e temperatura, la presenza di una polverina biancastra formata da acari stessi e dalle muffe di cui si nutrono. Si dice che questa polverina conferirebbe al prodotto un tipico aroma. In questo caso l'acaro buongustaio è il *T. putrescentiae*, una delle specie più diffuse e cosmopolite di SM.

Nella cover è mostrato un dettaglio di un esemplare di *T. putrescentiae* come appare al microscopio elettronico. Scansionando poi il QR code è possibile visionare un video di esemplari di *T. putrescentiae* allevati nel nostro reparto di Acarologia.

Mites are arthropods of the arachnid class, to which spiders also belong. More than 60,000 different mite species are known worldwide; some of these are of particular importance because they are a source of molecules (allergens) that can cause specific allergic reactions in humans. On the basis of their ubiquitousness and allergological relevance, mites can be divided into two main categories: a) pyroglyphidae, to which House Dust Mites (HDM) belong, i.e., Dermatophagoides farinae and pteronyssinus; b) non-pyroglyphidae or storage mites (SM).

Those most easily found in foodstuffs stored in warehouses and silos are *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor*, and *G. domesticus*. They may be responsible for occupational respiratory allergies affecting workers engaged in food production or handling grain or flour.

In Italy, in the province of Parma, one of the world's most prized hams, prosciutto crudo, is produced. Well, on the walls and floors of the rooms used for curing these hams, one can notice, due to the particular humidity and temperature conditions, the presence of a whitish powder formed by the mites themselves and the mold on which they feed. This powder is said to impart a typical aroma to the product. In this case, the gourmet mite is *T. putrescentiae*, one of the most widespread and cosmopolitan species of SM.

The cover shows a detail of a specimen of *T. putrescentiae* as it appears under an electron microscope. By then scanning the QR code it is possible to view a video of specimens of *T. putrescentiae* reared in our Acarology department.

Los ácaros son artrópodos de la clase de los aracnidos, a la que también pertenecen las arañas. Se conocen más de 60.000 especies diferentes de ácaros en todo el mundo; algunas de ellas son de especial importancia porque representan una fuente de moléculas (alérgenos) que pueden provocar reacciones alérgicas específicas en los seres humanos. En función de su ubicuidad y relevancia alérgica, los ácaros pueden dividirse en dos categorías principales: a) los pyroglyphidae, a los que pertenecen los ácaros del polvo doméstico (House Dust Mites, HDM), es decir, Dermatophagoides farinae y pteronyssinus; b) los no pyroglyphidae o ácaros de almacén (storage mites, SM).

Los que se encuentran con más facilidad en los alimentos almacenados en almacenes y silos son *T. putrescentiae*, *A. siro*, *L. destructor* y *G. domesticus*. Pueden ser responsables de alergias respiratorias ocupacionales que afectan a trabajadores dedicados a la producción de alimentos o a la manipulación de grano o harina.

En Italia, en la provincia de Parma, se produce uno de los jamones más apreciados del mundo, el prosciutto crudo. Pues bien, en las paredes y suelos de las salas utilizadas para la curación de estos jamones se puede observar, debido a las particulares condiciones de humedad y temperatura, la presencia de un polvo blanquecino formado por los propios ácaros y el moho del que se alimentan. Se dice que este polvo confiere al producto un aroma típico. En este caso, el ácaro gourmet es *T. putrescentiae*, una de las especies de EM más extendidas y cosmopolitas.

La portada muestra un detalle de un ejemplar de *T. putrescentiae* tal como aparece bajo un microscopio electrónico. Luego escaneando el código QR es posible visualizar un video de ejemplares de *T. putrescentiae* criados en nuestro departamento de Acarología.

INDICE

Notiziario Allergologico, 2024 Vol. 42, n. 1

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello

AGGIORNAMENTI



La Citologia Nasale in Rinoallergologia

4

Clara Imperatore

Immunoterapia specifica e tolleranza: le ILC2 regolatorie

12

Lorenzo Cosmi

Anafilassi: 10 passi per riconoscere e gestire questa emergenza

21

David González-de-Olano

RECENSIONI



Un insolito caso di allergia da contatto all'oro

27

Brazão C. et al.

Sviluppo di allergia alimentare dopo il trapianto di fegato

28

Horwich B.H. et al.

Pazienti con DA: quali tessuti indossare?

29

Jaros J. et al.

Dupilumab e fattori di rischio per l'ipereosinofilia nell'asma grave

31

Li Y. et al.

LOFARMA ACADEMY

Franco Frati



Rapporto tra immunoterapia allergene-specifica e innovazione: un sondaggio internazionale

33

Impiego di immunoterapia allergene-specifica in gravidanza e allattamento

34

Notiziario Allergologico

VERSIONE PDF

Il **Notiziario Allergologico** nasce e vive da oltre quarant'anni. Oggi diventa internazionale con una nuova veste grafica che prevede la traduzione di tutti i contenuti in tre lingue. La finalità rimane immutata se non implementata: promuovere la cultura allergologica offrendo ai lettori la possibilità di un approfondimento e di un aggiornamento su varie tematiche allergologiche anche rivolte al futuro, grazie alla competenza e autorevolezza degli autori degli articoli pubblicati. Il carattere divulgativo degli articoli contribuisce a rendere gli stessi fruibili da un vasto numero di specialisti non solo allergologi ma anche pneumologi, pediatri, dermatologi etc.



ITALIANO



EDITORIALE

a cura di Gianni Mistrello

Noi tutti ci siamo sorpresi, nel periodo della pandemia, della velocità senza precedenti con cui si è arrivati allo sviluppo dei vaccini a mRNA efficaci contro il Covid-19. Ebbene, tutto questo è potuto avvenire grazie al contributo fondamentale di due ricercatori, Katalin Karikò e Drew Weissman, per il quale è stato loro riconosciuto il premio Nobel per la medicina 2023 (vedi foto). Nel corso delle loro ricerche i premiati avevano scoperto che i nucleosidi, i mattoni che costituiscono l'RNA, potevano essere sottoposti a particolari modifiche chimiche, e il derivato prodotto era in grado di interagire con il sistema immunitario senza attivare l'immunità innata che lo avrebbe degradato. I due ricercatori osservarono anche che, introducendo la stessa modificazione in mRNA sintetici, questi potevano introdursi nelle cellule promuovendo la sintesi della proteina desiderata; quest'ultima, una volta che il vaccino a mRNA fosse somministrato nell'organismo, sarebbe stata riconosciuta come estranea stimolando così il sistema immunitario a produrre verso di essa anticorpi specifici e al contempo ad attivare le cellule della memoria. Questo bagaglio scientifico e tecnologico acquisito negli anni dai due ricercatori ha gettato così le basi per l'utilizzo degli mRNA come agenti terapeutici. In particolare, nel caso del Covid-19, diversi altri fattori hanno contribuito a "bruciare le tappe" nello sviluppo di un vaccino a mRNA specifico. Passi fondamentali si sono rivelati la conoscenza della sequenza del genoma del virus e successivamente della sequenza della proteina Spike (l'antigene target), l'individuazione di procedure in grado di migliorare significativamente la stabilità del vaccino evitando che lo stesso sia "demolito" prima di aver raggiunto la sua destinazione e, dato non trascurabile, l'ingente quantità di risorse economiche, sia pubbliche che private, messe a disposizione in tutto il mondo per il raggiungimento dell'obiettivo.

L'esperienza clinica maturata durante la pandemia ha dimostrato l'enorme potenziale terapeutico di questa tecnologia, fornendo una solida base per applicazioni future in altre patologie.

È immaginabile estendere questa tecnologia anche nel caso delle allergie? In effetti vaccini a mRNA codificanti allergeni potrebbero rappresentare dei potenziali candidati anche in un'ottica di

una terapia preventiva visto il livello di safety di questi prodotti. In questo senso alcune esperienze preliminari effettuate su modelli animali si sono rivelate promettenti (1,2). Certo è che in questo caso bisognerebbe sviluppare degli mRNA che codifichino per più allergeni, vista la complessità degli estratti e la rilevanza clinica dei diversi allergeni in esso presenti, e da un punto di vista tecnico, entro certi limiti, sarebbe possibile. I problemi che sembrano al momento un ostacolo allo sviluppo di un vaccino di questo tipo sarebbero legati agli ingenti investimenti da sopportare che includerebbero anche un cambiamento sostanziale della struttura produttiva delle aziende produttrici di vaccini anti-allergici convenzionali.

In attesa che in futuro si possa aprire anche in campo allergologico una simile prospettiva, "scendiamo sulla terra". In questo numero del Notiziario presentiamo una serie di articoli che in qualche modo costituiscono un aggiornamento su argomenti già trattati in anni precedenti. Iniziamo con il contributo molto puntuale ed esaustivo della Dottoressa Imperatore (Responsabile U.O. Allergologia – Citologia Nasale P.A.T. Loreto Crispi Asl Napoli) sulla citologia nasale, un esame che si sta sempre più affermando come uno strumento utilissimo sia nell'identificare precocemente eventuali alterazioni che accompagnano le rinosinopatie che nel monitoraggio costante dell'andamento delle stesse, così da individuare volta per volta la terapia più appropriata da adottare. La citologia nasale è una metodica semplice, non invasiva, indolore, che richiede poco tempo per la sua esecuzione e può essere effettuata anche sui bambini. Come sottolineato dall'autrice il successo di questo strumento diagnostico è andato di pari passo con il progredire nel tempo delle tecniche di colorazione differenziali che hanno consentito il riconoscimento delle diverse tipologie cellulari presenti nel campione prelevato all'interno delle narici del paziente. Sulla base della tipologia delle cellule presenti nel campione si può procedere infatti a una classificazione delle diverse rinosinopatie, elemento fondamentale nell'impostazione della terapia più mirata da attuare. Particolarmente interessanti sono le osservazioni dell'autrice sull'utilizzo della citologia nasale come elemento di integrazione per completare l'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da rinite allergica e candidati all'immunoterapia allergene-specifica



Premi Nobel 2023 Katalin Karikó e Drew Weissman.

© Nobel Prize Outreach. Photo: Clément Morin

(Allergen Immunotherapy, AIT).

Da notare che la coesistenza in un paziente di una rinite allergica sovrapposta ad altre non allergiche potrebbe essere alla base del fallimento dell'AIT come osservato in alcuni studi. L'autrice conclude così il suo articolo sottolineando che un impiego più diffuso di una metodica semplice e oggettiva come la citologia nasale potrebbe avere un enorme impatto nella real-life, consentendo un'individuazione più precisa dei pazienti da sottoporre all'AIT e quindi contribuire ad un miglioramento del suo successo terapeutico.

Proseguiamo con l'articolo del Prof. Cosmi (direttore SODc Immunoallergologia AOU Careggi, Firenze), ricco di spunti molto interessanti sull'AIT e sulle modificazioni immunologiche da essa indotte. Dopo aver ricordato che l'AIT è l'unica opzione terapeutica in grado di modificare il decorso naturale delle malattie allergiche, l'autore ha sottolineato come essa si sia evoluta nel tempo grazie al miglioramento della standardizzazione degli estratti allergenici, all'introduzione della diagnostica allergologica molecolare che ha consentito una migliore definizione dei pazienti candidati all'AIT e all'avvento di somministrazioni alternative alla parenterale come quella basata sulla via sublinguale, caratterizzata da un elevato profilo di sicurezza. Tutti questi elementi hanno contribuito a incrementare la frequenza dei successi terapeutici dell'AIT. L'autore concentra poi la sua attenzione sui meccanismi mediante i quali l'AIT induce una modulazione della risposta allergene-specifica associabile al conseguente beneficio clinico. Tale modulazione coinvolge numerose componenti dell'immunità innata e adattativa (o specifica) e l'autore ne descrive le specificità. Tra queste, l'autore si sofferma su una particolare popolazione eterogenea di cellule dell'immunità innata, le cosiddette Innate Lymphoid Cells (ILC), che comprende 3 gruppi diversi di cellule, ciascuna con differenti ruoli nelle malattie allergiche. Nel corso degli ultimi anni numerose evidenze hanno dimostrato un possibile ruolo patogenetico del subset ILC2, sia nell'innescare che nel mantenimento della flogosi allergica, probabilmente da associare sia alla localizzazione sottomucosale delle stesse che alla loro capacità di attivarsi in risposta a particolari stimoli esogeni, tra cui diverse citochine epiteliali. Ne consegue, conclude l'autore, che queste

cellule potrebbero rappresentare un potenziale target terapeutico delle patologie allergiche.

Questo numero si conclude con il contributo del Dottor González-de-Olano (Ospedale Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spagna) sull'anafilassi. Come noto, l'anafilassi è la manifestazione più grave e potenzialmente letale di una reazione allergica. L'articolo si caratterizza per i risvolti pratici molto utili per il riconoscimento di questa patologia e per come gestirla al meglio. L'anafilassi può essere scatenata da diversi trigger (allergeni, veleno di imenotteri, farmaci...) e una serie di cofattori possono amplificarne il rischio e il grado di severità. Dal punto di vista sintomatologico l'anafilassi è una reazione a rapida insorgenza (dovuta al rilascio di una serie di mediatori da parte soprattutto dei mastociti e basofili) e può colpire diversi organi. Poiché è associata al rischio di un'evoluzione fatale per collasso cardiocircolatorio o asfissia per edema laringeo, il riconoscimento precoce dell'evento è di fondamentale importanza per l'impostazione di un adeguato intervento terapeutico. Nei casi più gravi il trattamento di prima linea è rappresentato dalla somministrazione tempestiva di adrenalina intramuscolo da combinare poi con altri interventi di seconda e terza linea. Il dosaggio della triptasi rimane l'unico parametro utile a fini diagnostici. L'autore conclude l'articolo sottolineando l'importanza, una volta risolta la fase acuta, di sottoporre il paziente a uno stretto follow-up allergologico per identificare la causa dell'episodio e per impostare un piano d'azione che possa evitare il suo ripetersi.

Auguro a tutti una buona lettura



Bibliografia

1. Roesler E, Weiss R, Weinberger EE, et al. Immunize and disappear-safety-optimized mRNA vaccination with a panel of 29 allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Nov;124(5):1070-7.
2. Weiss R, Scheibhofer S, Thalhamer J. Generation and Evaluation of Prophylactic mRNA Vaccines Against Allergy. *Methods Mol Biol* 2017;1499:123-139.



AGGIORNAMENTI

La Citologia Nasale in Rinoallergologia

Dott.ssa Clara Imperatore

Medico Chirurgo Specialista In Allergologia

e Immunologia Clinica

Responsabile U.O. Allergologia

Citologia Nasale P.A.T. Loreto Crispi

Asl Napoli 1 Centro

Consigliere e Segretario Nazionale

Dell'accademia Italiana Di Citologia Nasale

(A.I.C.N.A.)

INTRODUZIONE

Lo studio della cellularità nasale nasce nel 1863 quando il Patologo tedesco Friederich Daniel von Recklinghausen, docente all'Università di Strasburgo che ha legato il proprio nome alla descrizione della neurofibromatosi di tipo 1 e dell'o-

steite fibrosa cistica generalizzata, note entrambe come «malattia di von Recklinghausen», descrive per la prima volta delle “cellule dall'aspetto granulare”. La sua visione purtroppo è in “bianco e nero” perché non possiede gli strumenti per discriminare con precisione le diverse “granularità”.

Bisogna aspettare l'inizio del “periodo cromatico della scienza”, come lo definisce il prof. Matteo Gelardi, per una più definita e precisa descrizione di queste cellule. L'inizio del periodo cromatico della scienza cade nel 1878 quando Paul Erlich si laurea all'Università di Lipsia discutendo e pubblicando poi la tesi di laurea “Le metodiche di colorazione”. Nella tesi Erlich sottolineò l'estrema importanza dell'applicazione delle tecniche di colorazione in medicina. Microbiologo, immunologo, chimico, futuro vincitore del premio Nobel per la Medicina per aver scoperto l'utilizzo del Salvasartan nella cura della sifilide, Erlich approntò puntuali tecniche di colorazione cellulare costituendo le basi anche della successiva colorazione di Gram. Egli descrisse fra l'altro delle cellule, che definì *Mastzellen* (cellula ben nutrita), con un citoplasma ricco di granuli corposi che rendevano quasi invisibile il nucleo sottostante. Queste cellule si coloravano in violaceo con il blu di toluidina (metacromasia: il fenomeno per cui alcuni elementi tissutali e/o cellulari assumono un colore diverso da quello del colorante con cui vengono trattati). Definì anche un altro tipo di cellula con granuli citoplasmatici

SOMMARIO

Parole chiave

• rinite allergica • riniti cellulari • citologia nasale • poliposi • asma • medicina di precisione

Acronimi

- CRS chronic rhinosinusitis - rinosinusite cronica • CRSwNP chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - rinosinusite cronica con poliposi nasale • CRSsNP chronic rhinosinusitis without nasal polyposis - rinosinusite cronica senza poliposi nasale • NARES non-allergic eosinophilic rhinitis - rinite non allergica eosinofila • NARESMA non-allergic eosinophilic-mastocytic rhinitis - rinite non allergica eosinofilo-mastocitaria
- NARNE non-allergic neutrophilic rhinitis - rinite non allergica neutrofila
- NARMA non-allergic mastocytic rhinitis - rinite non allergica mastocitaria
- NAR non-allergic rhinitis - rinite non allergica • AR allergic rhinitis - rinite allergica
- MGG May-Grunwald Giemsa

Nell'ambito della diagnostica etiopatogenetica delle rinopatie sempre maggior rilievo ha assunto l'utilizzo della metodica della citologia nasale.

Sebbene lo studio della cellularità nasale abbia radici antiche, che risalgono alla fine dell'800, solo con discontinuità se ne trova testimonianza negli anni successivi.

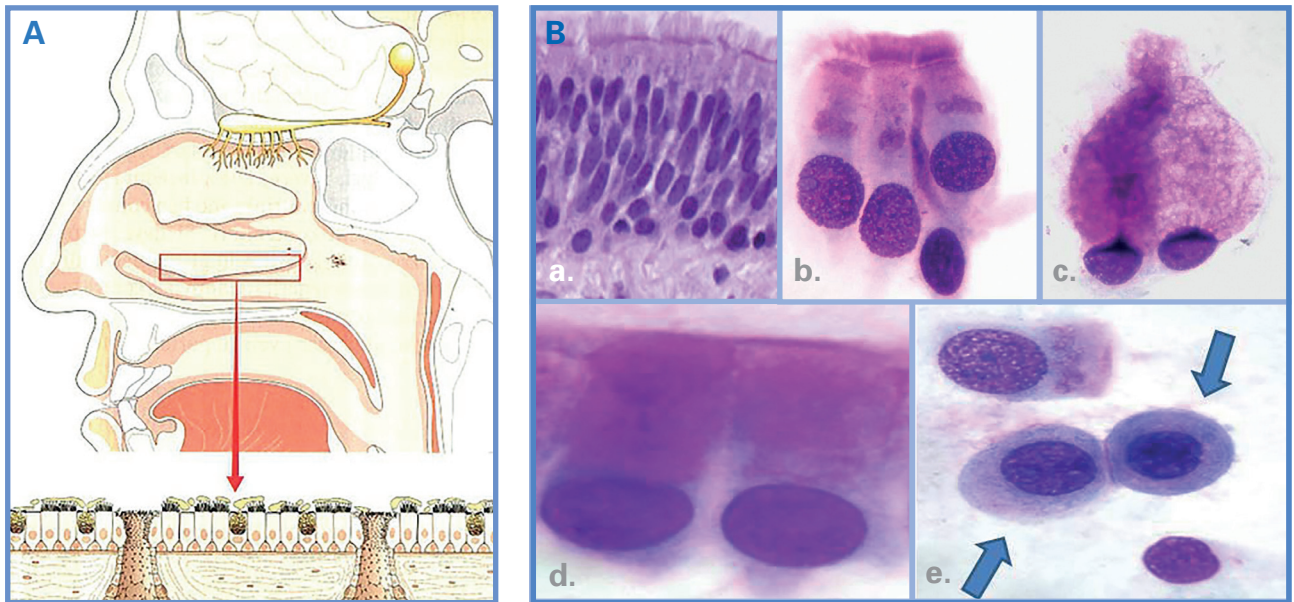
Gli studi riprendono con sistematicità negli anni '90, con l'utilizzo della citologia nasale come strumento diagnostico nelle rinopatie dimostrandone l'utilità sia dal punto di vista diagnostico/terapeutico che prognostico.

Tratteremo quindi del suo impiego in rinoallergologia applicata e in ambito di ricerca.



Figura 1

La citologia nasale: facile da eseguire, non invasiva, veloce da apprendere, utile per differenziare le varie prevalenze cellulari, utile nel follow-up, importante ai fini di ricerca



A. Sito anatomico per il raschiamento nasale: superficie mucosa del lato mediale del turbinato inferiore.

B. Pannello **a**, mucosa nasale normale (colorata con MGG; 400x).

Pannello **b**, cellule ciliate (colorate con MGG; 1000x con fattore di ingrandimento della fotocamera 2x).

Pannello **c**, cellule caliciformi mucipare (colorate con MGG; 1000x con fattore di ingrandimento della fotocamera 2x).

Pannello **d**, cellule striate (colorate con MGG; 1000x con fattore di ingrandimento della fotocamera 2x).

Pannello **e**, cellule epiteliali basali (colorate con MGG; 1000x). Immagini e descrizione tratte dall'articolo (3) e dalla fonte (4).

ad alta affinità per l'eosina che chiamò appunto *Eosinophile*.

Molto tempo dopo, nel 1889, con il riscontro da parte di H. Gollash della presenza di numerosi eosinofili nel secreto nasale di un paziente affetto da asma bronchiale ci sarà il primo indizio a sostegno del ruolo di queste cellule in questa malattia.

Quando nel 1927 Charles H. Eyermann

dimosterà la presenza di eosinofili nel secreto nasale di pazienti con rinite allergica, si delineò la prima vera connessione fra rinopatia allergica e cellularità nasale (1). Bisogna aspettare però gli anni '90, che segnano l'inizio della moderna citologia nasale, quando le ricerche del prof. M. Gelardi si concentrarono sul sistematico studio dell'utilizzo di questa metodica anche nella pratica clinica.

Il riscontro che i programmi di ricerca coinvolgenti la citologia nasale siano molto spesso interdisciplinari, coinvolgendo allergologi, otorinolaringoiatri, immunologi, reumatologi, anatomopatologi, oculisti, pediatri, microbiologi e virologi, testimonia l'estrema trasversalità di questa metodica che partecipa alla presa in carico globale del paziente.

La citologia nasale è una metodica dia-



Tabella 1

Classificazione generale delle rinopatie secondo Gelardi M. Tratta dalla fonte (6)

Infettive	• Acute	• Virali
	• Croniche	• Batteriche • Micotiche
Infiammatorie	• da agenti fisico-chimico-atmosferici	
Vasomotorie	• Allergiche	• Stagionale • Perenne
	• Non allergiche (cellulari)	Sostituita da classificazione ARIA (intermittente/persistente) • Neutrofila (NARNE) • Eosinofila (NARES) • Mastocitaria (NARMA) • Eosinofilo-mastocitaria (NARESMA)
Iperplastiche/ Granulomatose	• Poliposi nasale, polipo antro-coanale, Granul. di Wegener, Sarcoidosi. Churg-Strauss	
Tumoriali	• Papilloma invertito - Fibroma - Condroma - Angioma - Carcinoma - Sarcoma ecc.	
Atrofiche	• Senili o da cronicizzazione di particolari processi rinitici	
Iatrogene	• Da abuso di α -adrenergici, α -bloccanti, Cocaina, Clonidina, ACE inibitori, Contraccettivi orali, Antiepilettici, Neurolettici, Aspirina e altri FANS, Calcioantagonisti.	
Ormonali	• Ipotiroidismo • Gravidica • Pre-mestruale	
• Altre	• Adrenergica o angiospastica - Colinergica • Gustatoria (Sindrome oro-nasale) • Meccanica (dev. settale, corpi estranei, atresia coanale, adenoidismo, ecc.) • Da decubito - Da esercizio fisico • Occupazionale (allergica e non allergica) • Psicotica-Emozionale - Eccitazione sessuale • Discinesia ciliare - Fibrosi cistica - meningoencefalocle	



gnostica oggettiva, semplice, non invasiva e poco costosa che consente di identificare e fenotipizzare le riniti vasomotorie in rinite allergica, riniti cellulari non allergiche e riniti infettive (batteriche, sporigene, virali) (2) (Figura 1).

Nell'ambito degli strumenti diagnostici delle patologie respiratorie, unitamente allo SPT (Skin Prick Test) e, laddove indicato e necessario alla ricerca delle IgE specifiche nei confronti dell'allergene che si sospetta (RAST) e alla ricerca delle IgE specifiche molecolari, la citologia nasale si è dimostrata imprescindibile per una precoce e precisa diagnosi che si traduce generalmente in una migliore prognosi.

Infatti, anche nell'ultimo aggiornamento italiano del Progetto Lybra 2023, la citologia nasale risulta essere un punto di snodo nell'algoritmo diagnostico delle rinopatie infiammatorie.

Si consiglia di praticarla ai pazienti affetti da rinite, congiuntivite, asma, poliposi nasale e anche nei pazienti più piccoli affetti da infezioni respiratorie ricorrenti. È necessario praticare un *wash out* farmacologico (antistaminici e cortisonici) prima di procedere al prelievo citologico nasale per escludere che la terapia praticata possa interferire nell'espressione dell'immunoflogosi. Sarà però consentito praticare soltanto spray nasali isotonici o ipertonici in questo periodo.

La tecnica citologica prevede diverse fasi: il prelievo, la processazione (che comprende la fissazione e la colorazione) e l'osservazione microscopica. Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale con l'utilizzo di una piccola curretta monouso (*nasal scraping*) in materiale plastico. Il

prelievo va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore in rinoscopia anteriore e con una buona illuminazione. Il prelievo citologico deve essere disteso sul vetrino portaoggetti, fissato mediante asciugatura all'aria e successivamente colorato, generalmente, secondo il metodo di May-Grunwald Giemsa (MGG), che risulta essere in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale e tutte le cellule dell'immunoflogosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili, linfociti) i batteri, le spore micotiche e le ife fungine. Adesso il vetrino coprioggetto, l'osservazione viene effettuata mediante l'utilizzo di un microscopio ottico, provvisto di una ottica 1000x a immersione. Si procederà alla lettura di almeno 50 campi del vetrino, calcolando infine la percentuale degli elementi cellulari riscontrati. La citologia nasale ci consente di porre una diagnosi differenziale nell'ambito delle rinopatie vasomotorie (Tabella 1), di monitorare il decorso della patologia, di valutare l'efficacia della terapia farmacologica, di selezionare i pazienti candidati all'immunoterapia allergene-specifica (AIT) e di valutarne l'efficacia (5).

1. Diagnosi differenziale

Attraverso l'utilizzo della citologia nasale è stato possibile fenotipizzare tutte quelle riniti non allergiche precedentemente definite in maniera aspecifica "vasomotorie" e classificarle in eosinofile, mastocitarie, eosinofilo-mastocitarie e neutrofile (Tabella 1) (6).

Nei pazienti affetti da rinite allergica con sovrapposizione di NAR si vengono spesso a configurare proprio quei quadri cli-

nici di *Severe Chronic Upper Airway Disease* (SCUAD) nei quali i sintomi della rinite o delle riniti restano non controllati nonostante sia stata eseguita la terapia farmacologica massimale secondo le linee guida (Figura 2) (7-8).

Di cruciale importanza resta il timing del prelievo per lo studio della citologia nasale.

Per intercettare le NAR generalmente viene scelto il mese di novembre, durante il quale l'insulto aeroallergenico è generalmente limitato. A novembre l'A.I.C.N.A. (Accademia Italiana di Citologia Nasale) promuove la giornata Nazionale del Naso Ribelle dedicata appunto allo screening delle Riniti Infiammatorie Non Allergiche.

Nei pazienti affetti da rinite allergica da sensibilizzazione agli acari della polvere con anamnesi suggestiva di sovrapposizione di NAR sarà utile effettuare il prelievo citologico anche nei mesi estivi, nei quali il riscontro di immunoflogosi potrà farci porre diagnosi di rinite cellulare non allergica sovrapposta.

Le NARNE costituiscono un gruppo variegato e in costante aumento di NAR nelle quali il corposo infiltrato neutrofilo non si accompagna alla presenza di batteri e/o spore micotiche. Spesso viene riscontrata in soggetti sottoposti a un'aggressione fisico-chimica: tabagisti, operatori del settore industriale, abitanti di centri fortemente industrializzati nonché pazienti affetti da malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE).

È inoltre possibile documentare sia nella AR che nelle NAR la presenza di una sovrainfezione batterica e/o fungina che spesso complica e confonde il quadro



sintomatologico. Documentabile risulta anche il riscontro di biofilm allorquando questi microrganismi patogeni evolvono dalla forma planctonica (Figura 3).

Il biofilm è costituito per il 15% da colonie batteriche, micotiche o miste e per l'85% da una matrice organica da esse prodotta il cui scheletro è costituito da esopolisaccaridi (EPS). Tipico risulta il cromatismo ciano, in tutte le sue sfumature, evidenziabile con la colorazione MGG. Documentabile anche la presenza di una rinite infettiva virale caratterizzata da un ricco infiltrato di linfociti con un normale aspetto morfologico sia del nucleo che del citoplasma, da riscontro di cellule con fenomeni di multinucleazione (immagine

ground glass) e dal tipico fenomeno definito ciliocitoforia a carico delle cellule ciliate, segno indiretto di infezione virale. La ciliocitoforia comprende un addensamento della cromatina nucleare, il posizionamento ai margini del nucleo, la comparsa di materiale di inclusione, la formazione di un alone intorno al nucleo, la comparsa di granuli citoplasmatici e il restringimento del corpo cellulare con conseguente separazione della porzione basale dalla porzione apicale ciliata.

2. Monitoraggio del decorso della malattia

La citologia nasale è uno strumento agile ed efficace anche nel monitoraggio del

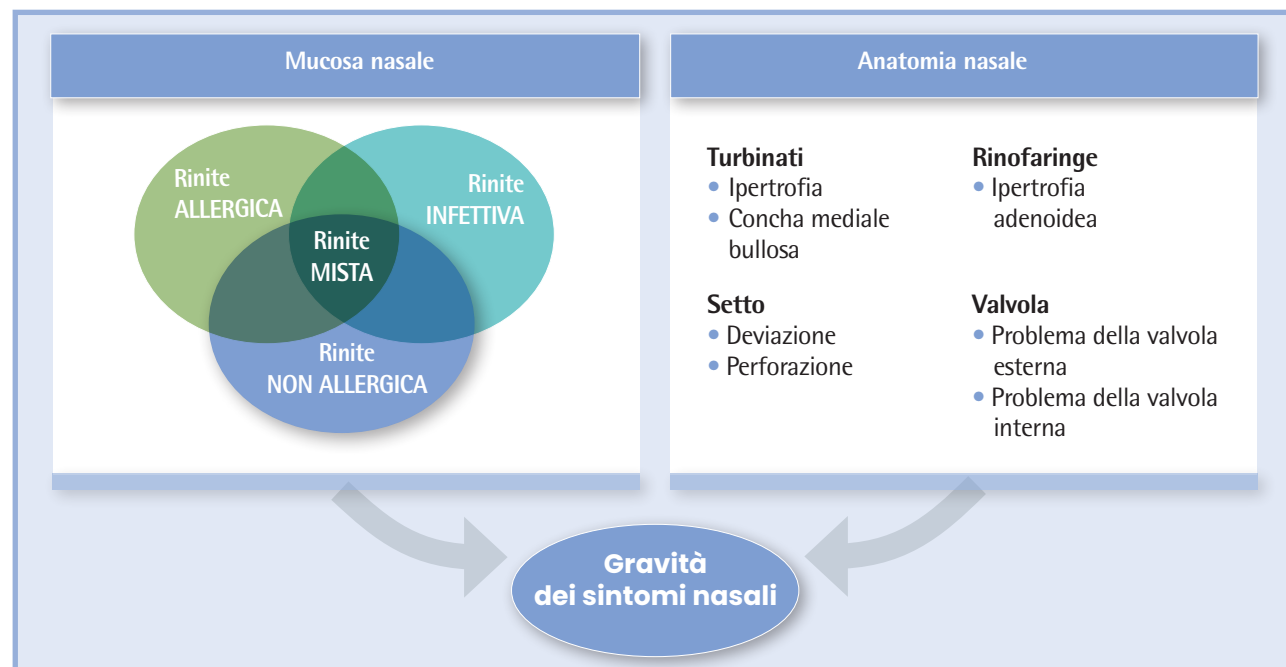
decorso della malattia. Infatti, nei pazienti con rinite allergica l'entità dei sintomi clinici correla con il grado di infiammazione riscontrabile nell'epitelio nasale (10).

L'infiammazione documentabile a livello dell'epitelio nasale in pazienti affetti da rinite allergica da pollinosi è caratterizzata da un ricco infiltrato eosinofilo con compromissione delle cellule ciliate che appaiono depauperate, e spesso presentano SIS negative, prive cioè della Stria Ipercromatica Sovranucleare che le caratterizza e che ne testimonia il benessere e la funzionalità associato a un aumento delle cellule mucipare. Tutto quanto descritto determina un'alterazione del fisiologico rapporto ciliate/mucipare di 5/1 con una conseguen-



Figura 2

Fenotipi della rinite cronica. Immagine tratta dall'articolo (9)





te perdita del principale strumento di difesa del naso, il movimento ciliare (11-12).

In uno studio multicentrico è stata valutata l'infiammazione nasale eosinofila con la citologia nasale in pazienti allergici al polline della *Parietaria*. Da questo lavoro è emerso come il peggioramento dell'infiammazione a livello nasale sia significativamente associato ai picchi di fioritura della *Parietaria*, avvalorando l'utilizzo di questa metodica che si conferma un valido strumento di monitoraggio della flogosi allergica nasale (13).

Nei pazienti affetti da rinite allergica da sensibilizzazione agli acari maggiori della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*) è invece caratteristico il riscontro di una flogosi minima persistente. Questa include un ricco infiltrato neutrofilo con rari eosinofili che possono presentarsi anche in degradazione nelle fasi di acuzie.

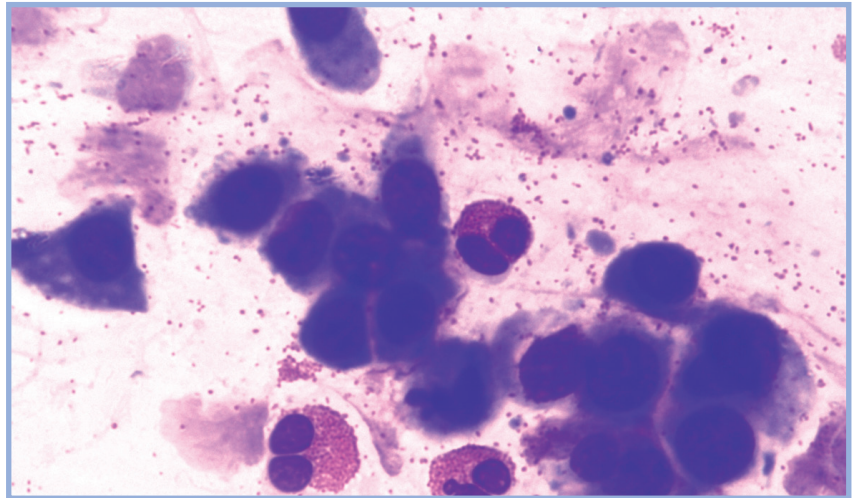
Nella NARES l'infiltrato eosinofilo è patognomnico, come quello mastocitario lo è nella NARMA. Nella NARESMA si configura l'infiammazione più severa con una sintomatologia ostruttiva correlata spesso molto grave. Il riscontro dei cristalli Charcot-Leiden costituiti da una proteina, la galectina-10, correla con la gravità dell'infiltrato eosinofilo e della sintomatologia e, nelle rinosinusiti con poliposi nasali, si è dimostrato un predittore affidabile di recidiva (14).

Le riniti cellulari rappresentano almeno il 25% di tutti i pazienti con rinite e possono coesistere con forme allergiche in almeno il 60% dei casi. Sembrano essere più comuni nelle donne che negli uomini e la loro severità clinica è legata all'ostruzione respiratoria nasale.



Figura 3

Biofilm batterico. Immagine originale



Le possibili complicanze comprendono appunto CRSwNP o CRSsNP. Come comorbidità riscontriamo l'asma bronchiale, l'intolleranza all'aspirina e l'allergia. Anche i pazienti affetti da CRSwNP devono essere valutati con la citologia nasale e mediante il *Clinical-Cytological Grading* (CCG) che ci consente di definire l'indice prognostico di recidiva. Ebbene, è stata anche dimostrata una forte correlazione tra CCG ed espressione di galectina-10, principalmente colocalizzata con eosinofili infiltranti e mastociti, in pazienti affetti da CRSwNP.

Pazienti affetti da rinite allergica stagionale con un'importante componente di ostruzione nasale da moderata a grave sono stati valutati durante la stagione pollinica attraverso il punteggio dei sintomi, la rinomanometria e la citologia nasale. Sono state dosate anche IL-4, IL-5, IL-8 e IFN- γ mediante test immu-

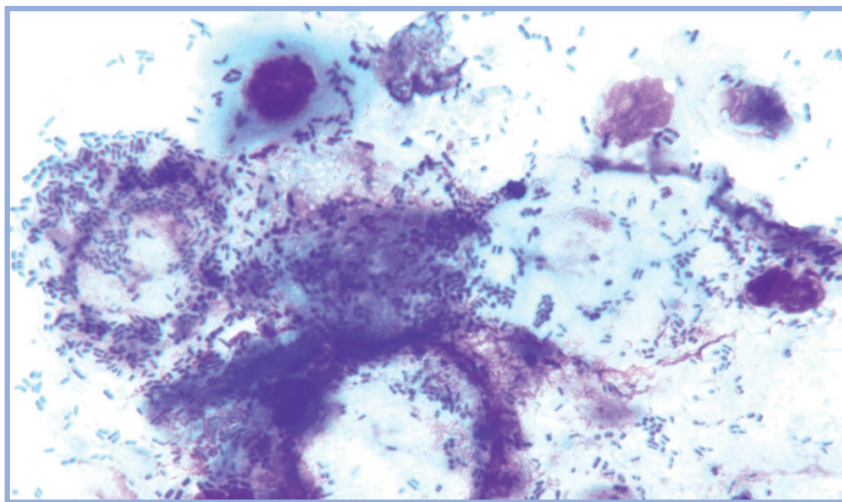
nologico su fluidi recuperati dal lavaggio nasale. È emersa una chiara relazione tra infiammazione allergica e flusso aereo nasale. Inoltre, l'infiammazione allergica nasale associata alla rinite allergica è anche stata associata alla diminuzione della funzionalità polmonare, in termini di sintomi bronchiali, volume espiratorio forzato in 1s (FEV1) e dose provocatoria di metacolina, e la citologia nasale è risultata essere anche un buon predittore di un danno bronchiale precoce (15).

Un elegante studio sul ruolo dell'eosinofilia nasale, valutata con la tecnica della citologia nasale come indicatore dell'infiammazione eosinofila nell'asma, ha dimostrato come l'eosinofilia nasale possa essere un buon predittore di eosinofilia nell'espettorato di soggetti con asma, prospettando una forte semplificazione del monitoraggio dell'infiammazione di tutte le vie aeree con notevole precisione (16).



Figura 4

NARES. Immagine originale



3. Valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica

Uno studio osservazionale prospettico multicentrico ha valutato l'utilizzo del Mepolizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-5, in pazienti con asma grave con CRSwNP e il suo impatto sui sintomi sino-nasali, sulla crescita dei polipi e sul controllo dell'asma in real life.

Gli endpoint primari di efficacia includevano la variazione media dello *Sino Nasal Outcomes Test* (SNOT-22) e del *Total Endoscopic Nasal Polyp Score* (TENPS) da basale, a 6 e 12 mesi di terapia. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la variazione della conta degli eosinofili ematici, l'assunzione di Prednisone, il punteggio *Asthma Control Test* (ACT), l'indice di Tiffeneau (FEV1%), l'ossido nitrico esalato (FENO) a T0, T6, T12. In un sottogruppo di pazienti è stata eseguita anche la citologia nasale mediante

nasal scraping prima (T0), dopo 6 mesi (T6) e dopo 12 mesi (T12) di trattamento con Mepolizumab. I risultati della citologia nasale hanno suggerito una significativa riduzione della percentuale di eosinofili dopo la terapia e hanno dimostrato una significativa correlazione con gli endpoint primari e secondari, a confermare il possibile utilizzo di questa metodica come strumento di monitoraggio dell'efficacia della terapia farmacologica dell'infiammazione Th2 delle alte e basse vie aeree. Non è stata misurata alcuna tendenza statisticamente significativa alla diminuzione per FENO (17).

4. Gestione dell'AIT

Introdotta nella pratica clinica un secolo fa, attualmente l'AIT trova la sua applicazione sia in età pediatrica che nella popolazione adulta in pazienti affetti da rinite e rinocongiuntivite allergica con o senza

asma bronchiale allergico. Inoltre, numerosi studi hanno evidenziato come il tempestivo utilizzo dell'AIT possa contribuire alla prevenzione della patologia asmatica e anche di ulteriori sensibilizzazioni. Selezionare efficacemente i pazienti candidati all'AIT costituisce il primo imprescindibile passo verso il successo terapeutico.

Sebbene l'infiammazione Th2 e la cellularità eosinofila sia comune alla rinite allergica (AR) e alla NARES è chiaro che l'efficacia dell'AIT sia specifica ed esclusiva per la patologia allergica.

Ecco perché diventa di primaria importanza completare l'inquadramento diagnostico dei pazienti affetti da rinite allergica candidati all'immunoterapia allergene-specifica desensibilizzante con un esame citologico nasale, al fine di escludere e/o documentare la coesistenza di una NAR. Un recente studio ha dimostrato che il 15% dei pazienti con AR arruolati non ha risposto all'AIT. Questo risultato appare coerente con studi precedenti che riportavano una percentuale di responders all'AIT compresa tra l'80 e l'85% (18-19). Si propone quindi di utilizzare la citologia nasale, metodica semplice, affidabile e oggettiva, come indice prognostico per identificare i responders all'AIT. Sebbene il fallimento dell'AIT possa dipendere da più fattori come la scarsa aderenza al trattamento, l'interruzione precoce, un basso dosaggio dell'allergene o una bassa qualità dell'estratto allergenico, il dato che individua i pazienti con rinite allergica con sovrapposizione di NARES, come quelli nei quali si è registrato l'insuccesso terapeutico, impongono una fenotipizzazione tempestiva in AR, NARES e riniti miste.



5. Conclusioni

In conclusione, questo studio evidenzia come la ragione del fallimento dell'AIT potrebbe dipendere da un fenotipo definito, come la rinite mista: AR associata a NARES (Figura 4). La citologia nasale potrebbe, quindi, essere uno strumento utile anche nella

gestione dell'AIT (5-20).

Attualmente non abbiamo a disposizione biomarcatori definitivi per l'efficacia dell'AIT. Sicuramente i meccanismi di efficacia oggettivi comprendono ad esempio una deviazione immunitaria verso la risposta Th1-secerne IFN- γ (20), ma fra gli al-

tri anche la citologia nasale potrebbe avere enorme impatto nella real life, consentendo la selezione dei pazienti più idonei a questa opzione terapeutica, che resta ancora l'unico trattamento terapeutico capace di modificare la storia naturale delle patologie respiratorie allergiche.



Bibliografia

1. Eyermann CH. LXXIII. Nasal Manifestations of Allergy. *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. 1927; 36(3):808-815. DOI: 10.1177/000348942703600323.
2. Gelardi M, Fiorella ML, Russo C, et al. Role of nasal cytology. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23(1 Suppl):45-9. PMID: 20152080.
3. Heffler E, Landi M, Caruso C, et al. Nasal cytology: Methodology with application to clinical practice and research. *Clip Exp Allergy*. 2018; 48(9):1092-1106. DOI: 10.1111/cea.13207.
4. Progetto ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Progetto Mondiale Aria. Aggiornamento Italia 2023. Panel ARIA-Italia. Firenze, 22 novembre 2022. <http://www.progetto-aria.it/aim.htm>
5. Luperto P, Masieri S, Cavaliere C, et al. Nasal cytology identifies allergic rhinitis phenotypes for managing allergen immunotherapy in clinical practice. *Allergo Journal International*. 2022; 31:51-55 DOI: 10.1007/s40629-021-00188-0
6. Progetto ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Progetto Mondiale Aria. Linee-Guida Italiane. Aggiornamento Italia 2014. Modena, marzo 2014. <http://www.progetto-aria.it/aim.htm>
7. Gelardi M, Cavaliere C, Jannuzzi L. Nasal cytology. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018; 32:37-40. PMID: 29552872
8. Gelardi M. "Overlapped" rhinitis: a real trap for rhinoallergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014; 46:234-236.
9. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72(11):1657-1665. DOI: 10.1111/all.13200.
10. Gelardi M, Incorvaia C, Fiorella ML, et al. The clinical stage of allergic rhinitis is correlated to inflammation as detected by nasal cytology. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011; 10(6):472-6. DOI: 10.2174/187152811798104917. PMID: 21999180.
11. Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. Nasal cytology: description and functional integrity of the ciliated cell. *Am J Rhinol*. 2003; 17:263-8. DOI: 10.1177/194589240301700503
12. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, et al. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46:785-92. DOI: 10.1111/cea.12730
13. Gelardi M, Ciprandi G, Buttafava S, et al. Nasal inflammation in Parietaria-allergic patients is associated with pollen exposure. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5): 352-353. PMID: 25345306
14. Gelardi M, Netti GS, Giancaspro R, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP): the correlation between expression of Galectin-10 and Clinical-Cytological Grading (CCG). *Am J Rhinol Allergy*. 2022; 36(2):229-237. DOI: 10.1177/19458924211049867.
15. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Nasal obstruction in patients with seasonal allergic rhinitis: relationships between allergic inflammation and nasal Airflow. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 134(1):34-40. DOI: 10.1159/000077531. PMID: 15051938
16. Amorim MM, Araruna A, Caetano LB, et al. Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40(6):867-874. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03439.x. PMID: 20100189
17. Detoraki A, Tremante E, D'Amato M, et al. Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Ther Adv Respir Dis*. 2021; 15:17534666211009398. DOI: 10.1177/17534666211009398. PMID: 33910399; PMCID: PMC8107661.
18. Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum IL-4 as a marker of immunological response to sublingual immunotherapy. *J Biol Regul Homeost Agent*. 2008; 22(2):117-23. PMID: 18597704
19. Ciprandi G, Continia P, Fenoglio D, et al. Relationship between soluble HLA-G and HLA-A, -B, -C serum levels and interferon-gamma production after sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Hum Immunol*. 2008; 69(7):510-2. DOI: 10.1016/j.humimm.2008.05.009
20. Ciprandi G, De Amici M, Tosca MA, et al. Sublingual Immunotherapy Affects Specific Antibody and TGF- β Serum Levels in Patients with Allergic Rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(4):1089-96. DOI: 10.1177/039463200902200425. PMID: 20074473.



Immunoterapia specifica e tolleranza: le ILC2 regolatorie

Prof. Lorenzo Cosmi

Prof. Lorenzo Cosmi, Medico Chirurgo

Specialista in Allergologia

e Immunologia Clinica

Direttore SODc Immunoallergologia

AOU Careggi

Professore Ordinario di Medicina Interna

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica

Università degli Studi di Firenze

1. Il Sistema immunitario

Il sistema immunitario è formato da un insieme di cellule e molecole specializzate, sviluppatesi durante l'evoluzione, la cui funzione fisiologica è la difesa dell'organismo dagli agenti infettivi; tuttavia, possono indurre una risposta immunitaria anche sostanze estranee di natura non infettiva (es. allergeni, apteni). I meccanismi protettivi del sistema immunitario possono, in taluni casi, essere essi stessi causa di danno tissutale e di malattia. La funzione protettiva del sistema immunitario vede coinvolte due componenti tra loro strettamente cooperanti: l'immunità innata (o naturale/nativa) e l'immunità adattativa (o acquisita/specifica). L'immunità innata è posseduta anche da piante e insetti oltre ai mammiferi (es. le defensine, peptidi tossici per batteri e funghi comuni a piante e a mammiferi, o ancora i recettori di tipo Toll-like, che si trovano in tutte le forme di vita, dagli insetti ai mammiferi), mentre l'immunità adattiva è propria dei vertebrati.

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

SOMMARIO

Parole chiave

• asma bronchiale • citochine • ILC • Th • AIT

Acronimi

- ILC innate lymphoid cells • ILC2 innate lymphoid cells di tipo 2
- Th T helper • AIT allergen-specific immunotherapy / immunoterapia allergene specifica
- SLIT sublingual immunotherapy / somministrazione sublinguale
- SCIT subcutaneous immunotherapy / somministrazione sottocutanea
- TCR T cell receptor • APC antigen presenting cell
- CRSwNP rinosinusite cronica con poliposi nasale • mAbs anticorpi monoclonali

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT, allergen-specific immunotherapy) rappresenta ad oggi l'unico trattamento in grado di interferire con la storia naturale delle allergopatie respiratorie come rinite e asma lieve-moderata, e un presidio di cruciale importanza nel trattamento di pazienti con allergia a veleno d'imenotteri. Nel corso degli ultimi anni l'AIT ha compiuto importanti passi in avanti, grazie all'avvento della somministrazione sublinguale (SLIT, sublingual immunotherapy) in aggiunta alla SCIT (subcutaneous immunotherapy) nel trattamento delle malattie respiratorie, che ha consentito il raggiungimento di un profilo di sicurezza di alto livello e conseguentemente la possibilità di trattare pazienti con asma lieve-moderata. Inoltre, la recente introduzione della diagnostica allergologica molecolare ha consentito una migliore definizione dei pazienti candidati a questo tipo di trattamento, incrementando la frequenza dei successi terapeutici. Infine, la conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi biologici attraverso i quali l'AIT induce una modulazione della risposta allergene-specifica ci ha rivelato come questo trattamento impatti sulla risposta immunitaria a 360 gradi. Le modificazioni biologiche associate ai benefici clinici dell'AIT coinvolgono infatti numerose componenti dell'immunità specifica e innata, e non sono sempre le stesse in ogni paziente, a dimostrazione che



SOMMARIO

potrebbero esistere delle differenze nei meccanismi d'azione dei diversi preparati utilizzati. Le acquisizioni recenti confermano in maniera inequivocabile come l'AIT sia un approccio di medicina di precisione e di medicina personalizzata indispensabile per una moderna e corretta gestione del paziente allergico, e consegnano nelle mani dell'immunoallergologo uno strumento efficace per modificare la storia naturale delle malattie allergiche.

fine stimola e rende maggiormente efficace la risposta adattativa. I componenti dell'immunità innata sono: le barriere fisiche e chimiche quali gli epiteli di rivestimento, le proteine sieriche come il complemento e altri mediatori della flogosi, e un gruppo eterogeneo di cellule comprendente i fagociti (es. i granulociti neutrofili e i macrofagi), i mastociti, i granulociti basofili ed eosinofili, le cellule dendritiche, le ILC. L'immunità specifica è presente in tutti i vertebrati e raggiunge il massimo sviluppo nei mammiferi. È definita "adattativa" perché si sviluppa e si adatta a seguito dell'infezione, "specificità" perché è in grado di distinguere antigeni strettamente correlati e "acquisita" perché in grado di rispondere con maggior efficacia al secondo incontro con lo stesso patogeno. Le principali caratteristiche dell'immunità adattativa sono: la specificità, ovvero la capacità di generare risposte diverse nei confronti di epitopi diversi; la diversificazione, ovvero la capacità di riconoscere un enorme numero di antigeni; la tolleranza verso il self, che consiste nella mancata risposta agli antigeni propri dell'individuo; la specializzazione, che consiste nella generazione di risposte ottimali per contrastare i diversi patogeni; l'auto-limitazione, che si traduce nell'attenuazione della risposta

nel tempo per evitare danni all'organismo; la memoria, ovvero la capacità di aumentare l'efficacia della risposta a incontri successivi con lo stesso antigene. Le risposte immunitarie adattative sono essenzialmente di due tipi: l'immunità umorale mediata dai linfociti B e dalle molecole da loro secrete, cioè gli anticorpi (Ab), e l'immunità cellulare, mediata dai linfociti T, che riconoscono l'antigene tramite il TCR, previa processazione del peptide antigenico da parte di cellule specializzate dette APC. I linfociti T maturi, sulla base di specifici marcatori, sono distinguibili in due sottopopolazioni: i linfociti T CD4+, detti anche "helper" per la capacità di indurre i linfociti B a produrre anticorpi, e i linfociti T CD8+, detti anche citotossici per il loro potenziale citolitico.

1.1 I tre tipi di immunità effettrice

Basandosi sul tipo di patogeno contro cui il nostro sistema immunitario risponde, si possono distinguere fondamentalmente tre tipi di immunità effettrice: l'immunità di tipo 1, coinvolta nelle risposte contro patogeni intracellulari, l'immunità di tipo 2, coinvolta nelle risposte contro elminti e veleni, e l'immunità di tipo 3, in grado di rispondere a patogeni

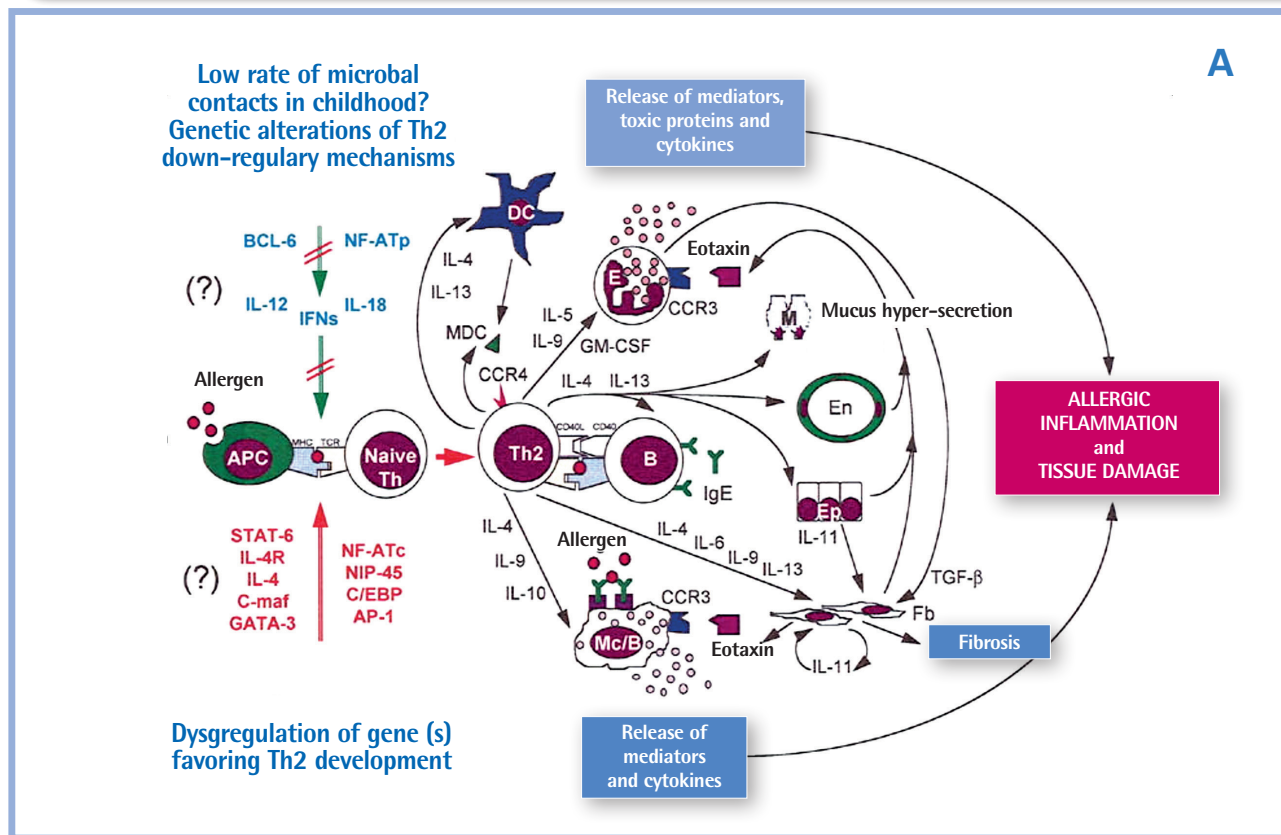
extracellulari e funghi. I linfociti T helper CD4+ sono distinti in diverse sottopopolazioni funzionali, non soltanto in base al profilo di produzione di citochine, ma anche e soprattutto per essere i protagonisti principali dei tre tipi di immunità effettrice suddetti. I linfociti Th1, implicati nella difesa da virus e batteri intracellulari, producono la citochina IFN- γ , che attivando le funzioni macrofagiche promuove la risposta fagocito-dipendente. I linfociti Th2 sono invece caratterizzati dalla produzione di citochine (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) che agiscono su linfociti B, granulociti eosinofili e mastociti nella risposta contro i parassiti. Infine, i linfociti Th17 sono implicati nella risposta verso micofiti e batteri extracellulari, grazie alla produzione della citochina proinfiammatoria IL-17, che promuove l'attivazione dei granulociti neutrofili. Ciascuna di queste sottopopolazioni linfocitarie può anche essere coinvolta nella patogenesi di diverse malattie. Ciò si verifica quando vengono meno i meccanismi di regolazione della risposta immunitaria, o quando la risposta immunitaria sia diretta verso antigeni che non la meriterebbero. Le risposte Th2 nei confronti degli allergeni costituiscono il *primum movens* biologico delle malattie allergiche (1-3).

1.2 Le ILC2: dalla funzione protettiva al ruolo nelle malattie allergiche

Le ILC sono una popolazione eterogenea di cellule dell'immunità innata che cooperano con la controparte dell'immunità specifica. Basandosi proprio sulla somiglianza delle citochine effettrici prodotte con quelle dei linfociti T "helper" si



Figura 1



Immagini tratte dagli articoli (2) e (10)

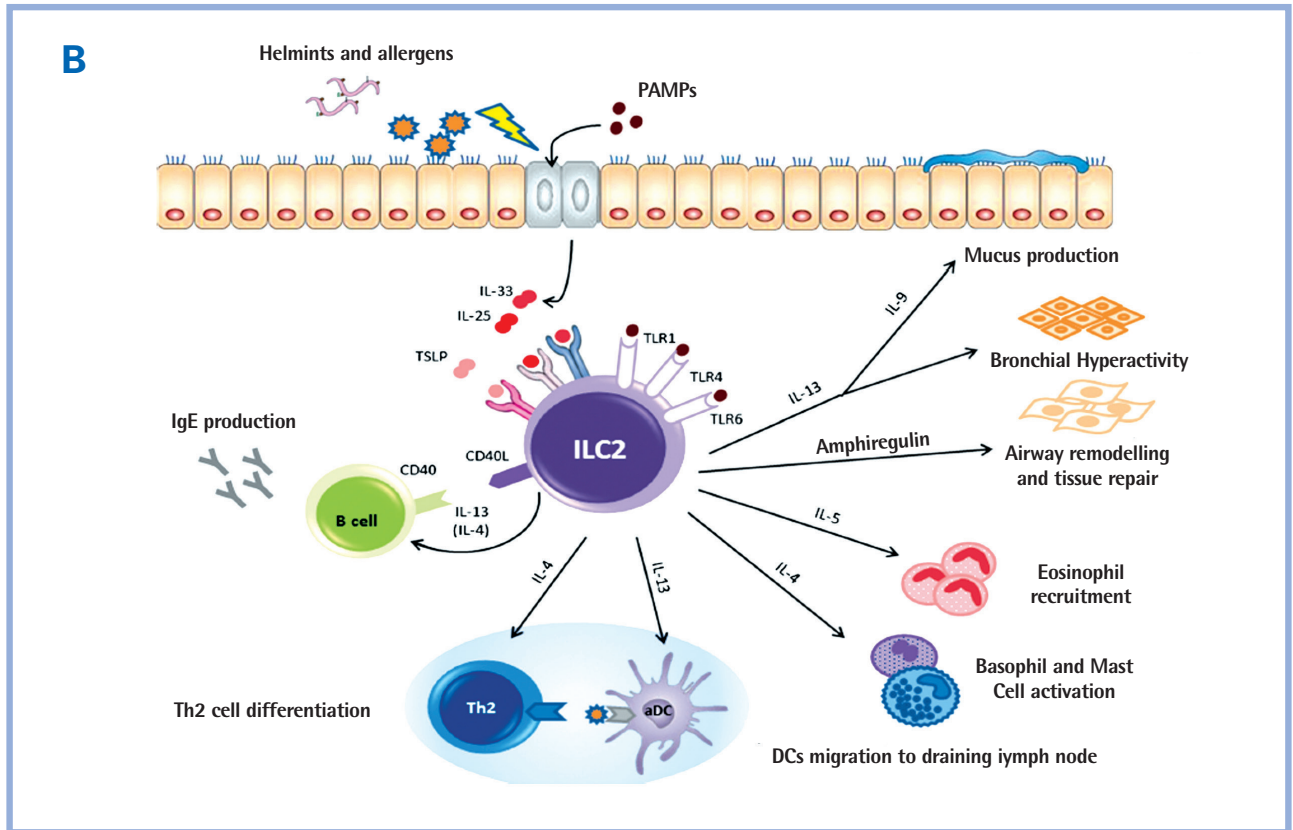
distinguono 3 gruppi di ILC: ILC1, che producono citochine simili alla controparte Th1, ILC2, che producono citochine simili a quelle dei Th2 e ILC3, che producono citochine simili a quelle dei Th17 (4). Le ILC2 sono presenti nella mucosa delle vie respiratorie e del tratto gastro-intestinale al di sotto della barriera epiteliale, nella cute, nel tessuto adiposo, mentre sono più rare nel sangue periferico. Sono

caratterizzate dall'espressione di alti livelli del fattore di trascrizione GATA-3 (espresso anche dai linfociti Th2) e da recettori di membrana che consentono loro la risposta a stimoli di attivazione e proliferazione. Tra questi i recettori delle citochine proliferative IL-2R, IL-4R, IL-7R e IL-9R, ma anche recettori di citochine di origine epiteliale come IL-33R, IL-25R, TSLPR. Le ILC2 esprimono inoltre il recettore

della prostaglandina D2, CRTH2, il recettore dei cys-leucotrieni e la molecola CD161 (4-5). Nel corso degli ultimi anni si è chiarito il ruolo patogenetico delle ILC2 nell'infiammazione allergica: questo subset cellulare è in grado di attivarsi in risposta a numerosi stimoli esogeni, tra cui le già citate citochine epiteliali (IL-33, IL-25, TSLP). La localizzazione sottomucosa delle ILC2, in stretta vicinanza con gli epi-



Ruolo dei linfociti Th2 (a) e delle cellule ILC2 (b) nell'innescare e mantenimento dell'infiammazione di tipo 2



teli, rende queste cellule il subset dell'infiammazione di tipo 2 più precocemente attivato in risposta a stimoli provenienti dall'esterno (Figura 1). Complessivamente, i dati in letteratura supportano un possibile ruolo patogenetico delle ILC2 sia nell'innescare che nel mantenimento della flogosi allergica, e quindi candidano questo subset cellulare a possibile target terapeutico di queste malattie (6-10).

2. Immunoterapia allergene specifica

L'AIT è stata introdotta nel trattamento delle malattie allergiche oltre 110 anni or sono, quando ancora non erano state individuate le IgE, né era stato ipotizzato che esistessero fattori sierici in grado di mediare le manifestazioni cliniche dell'allergia (11). L'AIT racchiude al suo interno i principi basilari della medicina

di precisione e di quella personalizzata, in quanto da un lato ha l'obiettivo di modulare la risposta specifica nei confronti dell'allergene (precisione), e dall'altro prevede la scelta di allergene e di tipo di immunoterapia in base alle caratteristiche del singolo paziente (personalizzazione). Oltre a tutto ciò, l'AIT rappresenta ad oggi l'unica terapia in grado di interferire con la storia naturale della malattia.



Tuttavia, al pionieristico lavoro di Noon non è seguito uno sviluppo delle conoscenze nel settore altrettanto rapido, e ciò ha probabilmente costituito un limite alla diffusione di questo trattamento. A questo si aggiunga che, in passato, l'AIT effettuata con preparati non standardizzati non fosse scevra da effetti collaterali, anche gravi (12), dovuti altresì a scelte non consapevoli dei pazienti candidabili a questo trattamento. Lo scetticismo che ha accompagnato l'AIT nel corso della sua lunga storia ne ha anche determinato una sottovalutazione dell'efficacia clinica, spesso negletta e ingiustamente trascurata. Ad oggi sappiamo che, qualora il paziente sia selezionato correttamente, l'AIT risulta efficace nella maggior parte dei casi, con effetti collaterali rari e generalmente non gravi, e soprattutto con una modulazione della risposta all'allergene che dura nel tempo, a differenza di quanto si ottiene con tutti gli altri tipi di farmaci utilizzati nelle malattie allergiche respiratorie, biologici e non.

3. Immunoterapia allergene specifica nelle malattie allergiche respiratorie

Attualmente l'AIT è approvata per uso clinico nel trattamento dell'oculorinite e dell'asma allergica lieve-moderata, e nell'allergia a veleno di imenotteri. Le malattie allergiche, e l'asma grave in modo particolare, hanno beneficiato nell'ultimo decennio e oltre di una serie di nuovi farmaci che hanno consentito un miglior controllo della malattia. Si tratta dei cosiddetti farmaci biologici, ovvero di anticorpi monoclonali umanizzati che sono in grado di interferire con molecole



Figura 2

Importanza dei Registri nella Real World Evidence



Immagine tratta dall'articolo (38).

chiave del processo infiammatorio di tipo 2, quali le IgE, la IL-5, la IL-4 e la IL-13. Ovviamente l'utilizzo corretto di questi nuovi farmaci non può prescindere dalla conoscenza del fenotipo clinico e dell'endotipo infiammatorio che caratterizza ogni singolo paziente. In quest'ottica si è affermato nel corso degli ultimi anni il concetto di medicina di precisione e di medicina personalizzata, per sottolineare come sia indispensabile la caratterizzazione del paziente per la scelta del farmaco

biologico più adatto alla gestione della malattia. Molto spesso, quando si parla di farmaci biologici nelle malattie allergiche, ci si riferisce ai soli anticorpi monoclonali usati per il trattamento dell'asma severo, della dermatite atopica, della CRSwNP, dell'orticaria cronica idiopatica, trascurando l'AIT, che costituisce, come già sottolineato, un esempio paradigmatico di medicina di precisione e di medicina personalizzata.

Focalizzandosi sull'asma sostenuta da



un'inflammatione di tipo 2, l'AIT non deve essere considerata come un farmaco alternativo ai mAbs, ma piuttosto come una preziosa risorsa per trattare il Paziente con un approccio "disease-modifying". Come noto, gli anticorpi monoclonali sono approvati nel trattamento dell'asma grave, mentre l'AIT è indicata nelle forme lievi-moderate. Si può quindi immaginare un percorso di terapie biologiche per il paziente asmatico grave che, una volta controllato con i mAbs, diventi idoneo al trattamento con AIT (13). In quest'ottica esistono già alcuni dati che indicano una potenziale sinergia di AIT con alcuni mAbs in quei pazienti che utilizzano i mAbs per malattie diverse dall'asma (CRSwNP, dermatite atopica, orticaria cronica idiopatica), e l'AIT per rinite o asma lieve-moderata (14).

Tra le più recenti acquisizioni che hanno consentito l'utilizzo dell'AIT nell'asma vi sono l'utilizzo della SLIT come modalità di somministrazione più sicura, e l'avvento della diagnostica molecolare. A questi due passaggi cruciali si aggiunge poi la comprensione sempre più dettagliata dei meccanismi biologici, attraverso i quali si realizzano i benefici clinici indotti dall'AIT.

4. La personalizzazione dell'AIT: ruolo della SLIT e della diagnostica allergologica molecolare

Come già sottolineato, tra le ragioni che hanno ostacolato l'utilizzo dell'AIT nell'asma vi sono gli effetti collaterali, che in passato sono stati causa anche di rari eventi fatali (12). L'asma severo e l'asma non controllato rappresentano infatti una controindicazione all'attuazione

dell'AIT, ma allo stesso tempo è universalmente accettato che la SLIT sia un trattamento più sicuro rispetto alla SCIT (15), ed è proprio considerando l'aspetto della "safety" che la SLIT ha progressivamente sostituito la SCIT nel trattamento delle allergopatie respiratorie. Per quanto riguarda gli effetti clinici, infatti, i due tipi di somministrazione hanno efficacia comparabile, e secondo alcuni autori la SCIT mantiene ancora una leggera superiorità (16). Il primo step del percorso che ha consentito alla SLIT di assurgere a possibile trattamento dell'asma lieve-moderata allergica è stato il suo riconoscimento come terapia efficace nella modulazione della risposta allergene-specifica (17). Successivamente, si è dimostrata la capacità della SLIT di ridurre il dosaggio di corticosteroidi inalatori (ICS) necessari per il controllo dell'asma, e anche la sua capacità di ridurre la frequenza delle esacerbazioni (18). Tutto ciò candida la SLIT a potenziale approccio in grado di indurre remissione di asma anche una volta sospeso il trattamento (19).

Un altro passo in avanti, di pari importanza, si è compiuto grazie all'avvento della diagnostica allergologica molecolare, indispensabile per una corretta selezione del paziente candidabile all'AIT. Questo approccio ha infatti consentito di smascherare quelle false polisensibilizzazioni da panallergeni, che costituiscono di fatto un freno alla prescrizione di AIT. Al tempo stesso lo studio del profilo molecolare delle sensibilizzazioni consente di individuare pazienti che non sono candidabili a certi tipi di AIT, e quindi di risparmiare un trattamento con bassa probabilità di efficacia (20-21).

5. Modulazione immunologica indotta dall'AIT

Benché sia utilizzata da oltre cento anni con ottimi risultati, i meccanismi biologici attraverso i quali l'AIT esercita i suoi effetti clinici non sono ancora del tutto noti. Ciononostante, molteplici aspetti della risposta allergene-specifica vanno incontro a sostanziali cambiamenti durante l'AIT e, cosa ancora più importante, questi cambiamenti correlano con l'efficacia (22).

L'effetto più precoce dell'AIT consiste probabilmente nella modulazione della risposta anticorpale allergene-specifica, in termini di isotipi anticorpali. Un incremento dei livelli di IgG4 allergene-specifiche si verifica già nelle prime settimane dall'inizio del trattamento con SCIT. Recentemente è stato descritto come la SLIT induca preferenzialmente la produzione di IgA allergene-specifiche, reperibili anche a livello del secreto nasale, mentre la SCIT induca prevalentemente la produzione di IgG4 (23). Analogamente, è stata descritta la capacità della SCIT per acaro di indurre IgD, oltre che IgG4, e diminuire le IgE, mentre per la SLIT è riportata anche la capacità di incrementare le IgG2 (24-25). Tutti questi isotipi o sottoclassi IgG hanno la capacità di competere con le IgE per il binding all'allergene, e quindi determinano una riduzione del livello di attivazione di mastociti e granulociti basofili. Un altro effetto biologico importante dell'AIT è quello, in parte connesso al precedente, di indurre una diminuzione del potenziale di degranulazione di mastociti e granulociti basofili, che si mantiene anche una volta sospesa l'AIT (26).



Per quanto attiene l'immunità specifica, i due effetti principali dell'AIT consistono nella capacità di indurre tolleranza e modulazione della risposta verso l'allergene. Il primo di questi effetti si realizza in conseguenza della cronica esposizione all'allergene, capace di indurre l'espansione di linfociti T regolatori. Una molteplicità di fattori contribuisce al raggiungimento dello stato di tolleranza, e tra questi risulta particolarmente importante l'effetto della citochina regolatoria IL-10, secreta dai linfociti T regolatori attivati, i cui livelli aumentano durante l'esposizione ripetuta all'allergene. Il secondo importante effetto consiste invece nella capacità di modulare la risposta di tipo 2 nei confronti dell'allergene. È infatti noto che l'acquisizione di un fenotipo di tipo 1 si associa a una diminuzione del potenziale flogistico e un calo della produzione delle IgE. Questi due meccanismi, lungi dall'escludersi a vicenda, possono coesistere, e il prevalere dell'uno o dell'altro nel singolo paziente dipende probabilmente da fattori genetici individuali e dal tipo di immunoterapia utilizzata (27-28).

Analogamente ai linfociti T, anche le cellule B rappresentano un target dell'AIT. I Linfociti B regolatori (B reg) sono in grado di controllare l'eccessiva risposta infiammatoria producendo IL-10 che inibisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie e facilita il differenziamento nella componente regolatrice dei linfociti T. Linfociti B specifici per la fosfolipasi A2 (PLA2), allergene maggiore nel veleno d'api, sono stati isolati da apicoltori che presentavano tolleranza per questi antigeni (29).

6. ILC2 come target terapeutico nell'immunoterapia allergene specifica

Oltre agli effetti sui linfociti dell'immunità specifica, nel corso degli ultimi anni è emerso che anche le ILC2 sono modulate in corso di AIT (30). Le ILC2 contribuiscono alla risposta protettiva contro infestazioni parassitarie, e al tempo stesso svolgono un ruolo di primo piano nell'innescare e nel mantenimento dell'infiammazione in corso di malattie allergiche (31). Recentemente è stato dimostrato che le ILC2 sono modulabili da fattori microambientali, e che possiedono una plasticità funzionale molto simile a quella descritta in precedenza per i linfociti T helper (32). L'osservazione che le cellule ILC2 circolanti incrementano in frequenza dopo challenge allergenico in soggetti allergici a derivati epidermici di gatto (33), e durante la stagione pollinica in pazienti allergici alle graminacee (34), conferma come questo subset sia implicato nell'infiammazione indotta dall'allergene e quindi lo candida come potenziale target terapeutico. Recentemente è stato dimostrato che in corso di AIT si verifica un'espansione nel sangue periferico di un subset di ILC2 secernenti IL-10 ed esprimenti CTLA-4, la cui presenza correla con il miglioramento clinico nei pazienti trattati (35). La produzione di IL-10 da parte delle cellule ILC2, indotta dall'AIT, si associa con una diminuita capacità di questo subset modulato di produrre IL-13, citochina il cui ruolo pro-flogistico nell'infiammazione di tipo 2 è ampiamente documentato (36). Le cellule ILC2 produttrici IL-10 costituiscono una sottopopolazione funzionalmente

distinta rispetto al fenotipo classico, e per questo sono state definite ILC2 regolatorie. Le ILC2 regolatorie e le ILC2 "pro allergiche" originano da un precursore immaturo comune ma evolvono a tipi funzionali diversi sulla base dell'esposizione a differenti agenti modulanti. Le ILC2 regolatorie sono meno rappresentate nel sangue periferico di pazienti allergici alle graminacee, ma il loro livello risulta essere ristabilito dall'AIT, e questo è probabilmente l'aspetto più intrigante di queste nuove acquisizioni (37). La modulazione funzionale delle ILC2 è assolutamente sovrapponibile a quella descritta per i linfociti CD4 in corso di AIT, e ciò suggerisce che il concetto di plasticità funzionale della risposta immune sia un patrimonio non esclusivo dell'immunità specifica ma vada esteso alla componente innata.

7. AIT: l'importanza dei registri dei Pazienti

I complessi meccanismi attraverso i quali si realizza l'effetto terapeutico dell'AIT sono molteplici e variegati. Come abbiamo visto essi dipendono sia dalla modalità di somministrazione dell'AIT (SCIT vs SLIT), che dal tipo di preparato utilizzato, ma esistono anche fattori legati al singolo paziente che giustificano la diversa risposta biologica in ogni individuo. Un approccio metodologico, che sicuramente risulta utile nel comprendere questa sorta di effetto "pleiotroico" dell'AIT, consiste nella creazione di registri dei pazienti trattati con AIT. Tali registri consentiranno infatti di valutare la dimensione effettiva dell'utilizzo di questa terapia e ci daranno importanti



informazioni sulle modificazioni biologiche indotte dalle differenti AIT. I registri, oltre a riportare tempi e modi d'esecuzione dell'AIT, potranno anche rappresentare una sorgente di dati inerenti quei biomarcatori la cui modulazione è associata all'AIT. Considerati i grandi passi avanti compiuti dall'AIT nel corso degli ultimi anni, in termini di sicurezza, individuazione del paziente "responder" e comprensione dei meccanismi biologici, la creazione dei registri rappresenta un tassello fondamentale, in quanto il progresso delle conoscenze scientifiche si fonda sulla raccolta e analisi di dati. Questo consentirà all'AIT di compiere quel passaggio tanto auspicato da trattamento empirico a terapia suffragata dalla RWE (Real World Evidence) (38) (Figura 2).

8. Conclusioni

Le malattie allergiche sono sostenute da un complesso network infiammatorio conosciuto con il nome di infiammazione di tipo 2, nel quale i linfociti Th2 rivestono sicuramente il ruolo di protagonisti, ma che coinvolge altri attori, tra cui linfociti B, eosinofili, ILC2, mastociti e anche cellule tissutali, come cellule epiteliali, cellule muscolari lisce e fibroblasti. L'AIT è in grado di interferire con questo circuito infiammatorio tramite meccanismi molteplici e non ancora del tutto noti. Probabilmente le diverse formulazioni dell'AIT determinano effetti biologici diversi negli individui sottoposti a trattamento. A questo proposito dobbiamo sottolineare come spesso ci si approcci in maniera globale alla AIT, senza considerare che i diversi estratti allergenici possano comportarsi in maniera tra loro diversa. Tutto ciò è ben noto per

quanto concerne la valutazione della sicurezza e dell'efficacia, ma lo stesso tipo di ragionamento è valido anche per quello che riguarda i meccanismi d'azione. La comprensione più accurata dei meccanismi biologici attraverso i quali si realizzano i

benefici clinici indotti dall'AIT sarà certamente agevolata dalla creazione di registri in cui si potranno ottenere dati di efficacia su scala internazionale, distinguendo quali immunoterapie siano in grado di modulare quali biomarker in quali pazienti.



Bibliografia

1. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7:145-73.
2. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 399-408.
3. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy.* 2011; 66 (8): 989-98
4. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135 (3):626-35.
5. Doherty TA, Khorram N, Lund S, et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:205-13.
6. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(1):75-86.
7. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, et al. Mucosal Type 2 Innate Lymphoid Cells Are a Key Component of the Allergic Response to Aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 15;195(12):1586-1596.
8. Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med.* 2013 Dec 16;210(13):2939-50.
9. Maggi E, Montaini G, Mazzoni A, et al. Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):964-976.
10. Cosmi L, Liotta F, Maggi L, et al. Role of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Sep 11;17(10):66.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;1:1572-1573.
12. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;27(2):147-58.
13. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2023 (2023 Global Initiative for Asthma).
14. Pfützner W, Schuppe M. Use of biologics in allergen immunotherapy. *Allergol Select.* 2021;5:108-11.
15. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70(8): 897-909.
16. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic



Bibliografia

- rhinitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2): 339-349.
17. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
18. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(16): 1715-25.
19. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy Definition of Clinical Remission in Severe Asthma: A Delphi Consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(12): 3629-3637.
20. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6 (1): 17.
21. Barber D, Diaz-Perales A, Escribese MM, et al. Molecular allergology and its impact in specific allergy diagnosis and therapy. *Allergy.* 2021; 76 (12): 3642-3658.
22. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(5):317-328.
23. Shamji MH, Larson D, Eifan A, et al. Differential induction of allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 148 (4): 1061-1071.
24. Boonpiyathad T, Pradubongsa P, Mitthamsiri W, et al. Allergen-specific immunotherapy boosts allergen-specific IgD production in house dust mite-sensitized asthmatic patients. *Allergy.* 2020;75(6):1457-1460.
25. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, et al. Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy.* 2020;75(5): 1121-1132.
26. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):913-21.
27. Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):261-7216.
28. Schulten V, Tripple V, Aasbjerg K, et al. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous vs. sublingual allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46(3):439-48.
29. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M, et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017; 72:407-415.
30. Shamji MH, Sharif H, Layhadi JA, et al. Diverse immune mechanisms of allergen immunotherapy for allergic rhinitis with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149(3):791-801.
31. Maggi L, Mazzoni A, Capone M, et al. The dual function of ILC2: From host protection to pathogenic players in type 2 asthma. *Mol Aspects Med.* 2021; 80:100981.
32. Maggi L, Capone M, Mazzoni A, et al. Plasticity and regulatory mechanisms of human ILC2 functions. *Immunol Lett.* 2020;227:109-116.
33. Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1203-1205.
34. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5):1193-5.
35. Boonpiyathad T, Tantilipikorn P, Ruxrungtham K, et al. IL-10-producing innate lymphoid cells increased in patients with house dust mite allergic rhinitis following immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(4):1507-1510.
36. Palomares F, Gómez F, Bogas G, et al. Innate lymphoid cells type 2 in LTP-allergic patients and their modulation during sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2021;76(7):2253-2256.
37. Golebski K, Layhadi J, Sahiner U, et al. Induction of IL-10-producing type 2 innate lymphoid cells by allergen immunotherapy is associated with clinical response. *Immunity.* 2021;54(2):291-307.
38. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial "Real-World Evidence". *Allergy.* 2021;76(9):2663-2672.



Anafilassi: 10 passi per riconoscere e gestire questa emergenza

David González-de-Olano, MD, PhD

Dipartimento di allergologia,
Ospedale Universitario Ramón y Cajal,
IRYCIS, Madrid, Spagna
Cta. Colmenar Viejo, km 9,1
28034 Madrid, España
Email: dgolano@yahoo.es

1. Che cos'è?

L'anafilassi è definita come "una reazione sistemica di ipersensibilità, di rapida insorgenza e potenzialmente fatale" (1). È una reazione acuta in cui vengono colpiti contemporaneamente diversi organi/sistemi e che può essere potenzialmente grave. Per questo motivo è di particolare rilevanza conoscere il suo meccanismo d'azione, i suoi principali fattori scatenanti, come si manifesta e come gestirla.

2. Quante persone colpisce?

La prevalenza complessiva dell'anafilassi nella popolazione generale varia a seconda delle serie, ma oscilla tra lo 0,3 e il 5% (1). Anche l'incidenza descritta oscilla in un'ampia forbice che va da 6 a 110 episodi per 100.000 persone/anno (2). Queste cifre possono essere ancora più alte nella popolazione pediatrica. Le ampie differenze tra uno studio e un altro sono dovute a cause diverse, ma tra le principali vi è la mancanza di consenso sulla sua definizione e sui criteri di selezione, nonché la sottodiagnosi dell'evento, soprattutto a causa del mancato riconoscimento dei suoi sintomi da parte di chi lavora nei servizi di pronto soccorso e accoglie i pazienti durante gli episodi acuti.

Parole chiave

- Adrenalina • Anafilassi • Corticosteroide • IgE • Mastocita
- Reazione avversa • Trattamento

SOMMARIO

L'anafilassi è una reazione allergica grave, che potenzialmente può arrivare ad essere mortale. Sebbene la sua prevalenza e incidenza siano basse, è sottodiagnosticata a causa della mancanza di consenso sulla sua definizione e del suo spesso scarso riconoscimento. Inoltre, la gestione terapeutica della reazione, una volta verificatasi, non è sempre adeguata, ritardando la somministrazione del trattamento di elezione (adrenalina) e, quindi, la prognosi. Il seguente articolo affronta, in 10 semplici passi, i principali elementi da conoscere sull'anafilassi al fine di arrivare a una corretta identificazione, diagnosi e trattamento.

3. Perché succede?

I sintomi dell'anafilassi sono dovuti al rilascio di mediatori da parte di diversi tipi di cellule. Tradizionalmente, questo rilascio è stato attribuito principalmente all'attivazione di mastociti e basofili, sebbene sia stato descritto anche il coinvolgimento di altre cellule come macrofagi, neutrofili e cellule mieloidi (3).

Tra i meccanismi di attivazione dei mastociti, il principale e più noto deriva dall'interazione tra le IgE e il loro recettore ad alta affinità (FcεRI). Questo processo avviene anche, in misura minore,

nei basofili. Esistono anche meccanismi diversi da quelli IgE-mediati, tra cui è da evidenziare quello mediato da IgG con il recettore FcR (che porta al rilascio del fattore di aggregazione piastrinica in misura maggiore rispetto all'istamina) e quello mediato da complemento, principalmente dai frammenti attivi C3a e C5a, considerati anafilattotossine. Meno nota, ma anch'essa descritta, è l'attivazione secondaria dovuta ad alterazioni genetiche o da fattori di trascrizione (3). Oltre a questi meccanismi immunologici sopra descritti, esistono anche meccanismi



considerati "non immunologici", tra cui spiccano i farmaci come gli oppioidi o polimorfismi dei recettori dei mastociti (MRGPRX2) che possono attivare la cellula provocandone la degranulazione.

4. Quali sono i fattori scatenanti?

Le principali cause dell'anafilassi sono farmaci, alimenti e punture di insetti (4). Tuttavia, esiste un'ampia variabilità nella prevalenza delle reazioni a questi fattori scatenanti tra i gruppi di età, poiché l'esposizione ripetuta a potenziali allergeni influenza proporzionalmente la frequenza delle reazioni. Pertanto, la causa principale di anafilassi nella popolazione pediatrica è il cibo, mentre i farmaci sono la causa principale di anafilassi negli adulti. Allo stesso modo, l'ubicazione geografica e le relative abi-

tudini di consumo fanno sì che il fattore scatenante possa variare anche all'interno di uno stesso gruppo. Negli adulti, gli alimenti più comunemente coinvolti in episodi di anafilassi sono la frutta secca, i crostacei, il pesce e la frutta, mentre nei bambini sono uova, latte, frutta secca, pesce e crostacei (5,6).

Le principali cause di anafilassi (a livello globale) sono riportate in figura 1.

5. Vi sono fattori di rischio?

L'insorgenza (e la gravità) dell'anafilassi non dipende soltanto dall'allergene scatenante. Sembra essere legata a molteplici fattori, tra cui la suscettibilità individuale. In generale, la gravità dell'anafilassi può essere legata a fattori che dipendono dal paziente, dalla reazione stessa o dall'organo colpito (5,7):

Fattori legati al paziente:

- Atopia;
- Età;
- Sesso;
- Presenza di patologie respiratorie e/o cardiovascolari;
- Trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e/o beta-bloccanti;
- Mastocitosi o sindromi da attivazione dei mastociti;
- Alfa-triptasemia ereditaria.

Fattori dipendenti dalla reazione:

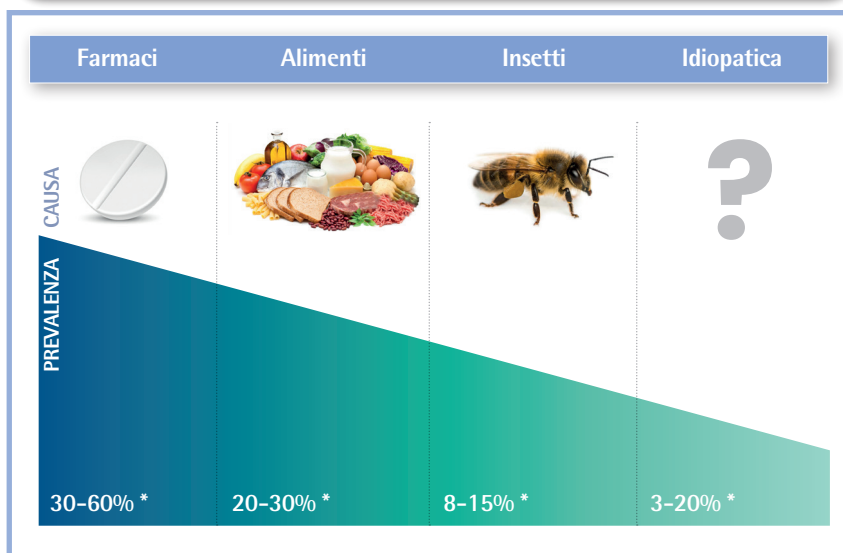
- Via di entrata;
- Allergene;
- Presenza di cofattori (mestruazioni, alcol, esercizio fisico, FANS, febbre, infezioni, stress, privazione del sonno).

Fattori dipendenti dell'organo colpito:

- Via respiratoria (ipossia);
- Sistema cardiovascolare (ipotensione);
- Coinvolgimento neurologico.

Figura 1

Principali cause di anafilassi. Adattato da (5).
*Nella popolazione spagnola e latino-americana.



6. Come si fa la diagnosi?

I sintomi dell'anafilassi sono quelli prodotti, in misura maggiore, dall'azione dei mediatori dei mastociti rilasciati durante la loro attivazione. Questi possono essere molto vari e qui sta la principale difficoltà per diagnosticare l'anafilassi: non esistono segni o sintomi patognomici in questo evento. Oltre l'80% delle reazioni allergiche ha un coinvolgimento cutaneo; quindi, si avrà una diagnosi corretta nei $\frac{3}{4}$ delle anafilassi con coinvolgimento cutaneo e/o delle mucose. La difficoltà sta nell'identificare il 20% delle anafilassi che non comportano danni alla pelle. La



Figura 2

Criteri diagnostici per l'anafilassi

Criteri attuali (8)

1. Insorgenza acuta della sindrome che colpisce la pelle e/o le mucose insieme almeno a uno dei seguenti:
 - a) Compromissione respiratoria
 - b) Diminuzione della PS o sintomi di disfunzione organica
2. Comparsa rapida di ≥ 2 dei seguenti sintomi a seguito dell'esposizione ad un potenziale allergene per il paziente:
 - a) Coinvolgimento della cute e/o delle mucose
 - b) Compromissione respiratoria
 - c) Diminuzione della PS o sintomi di disfunzione organica
 - d) Sintomi gastrointestinali persistenti
3. Diminuzione della PS entro pochi minuti/alcune ore dall'esposizione a un allergene conosciuto per il paziente:
 - a) Neonati e bambini: PS bassa o calo $>30\%$ della PS sistolica*
 - b) Adulti: PS sistolica < 90 mmHg o calo $>30\%$ rispetto alla PS basale

Proposta della WOA (1)

1. Insorgenza acuta della sindrome che colpisce la pelle e/o le mucose insieme almeno a uno dei seguenti:
 - a) Compromissione respiratoria
 - b) Diminuzione della PS o sintomi di disfunzione organica
 - c) Sintomi gastrointestinali persistenti
2. Diminuzione della PS o broncospasmo o coinvolgimento laringeo dopo minuti/poche ore dall'esposizione a un allergene noto per il paziente:
 - a) Neonati e bambini: PS bassa o calo $>30\%$ della PS sistolica*
 - b) Adulti: PS sistolica < 90 mmHg o calo $> 30\%$ rispetto alla PS basale

PS, pressione sanguigna. *Bassa pressione sistolica nell'infanzia: meno di 70 mmHg da 1 mese a 1 anno, meno di $[70 \text{ mmHg} + (2 \times \text{età})]$ da 1 a 10 anni e meno di 90 mmHg da 11 a 17 anni.

diagnosi si basa sul sospetto riguardante tre criteri (8). Recentemente l'Organizzazione Mondiale delle Allergie ha proposto di ridurli a due (1). Entrambe le proposte sono descritte nella figura 2.

Oltre agli aspetti clinici che il paziente presenta nella reazione, possiamo utilizzare anche esami di laboratorio per aiutarci ad arrivare a una diagnosi. Il principale strumento diagnostico in caso di sospetto clinico di essere di fronte a una reazione secondaria al rilascio di mediatori dei ma-

stociti è la quantificazione del livello di qualcuno di essi - principalmente la triptasi - durante un episodio che si sospetta essere la conseguenza dell'attivazione dei mastociti. Se il livello di triptasi nel momento acuto è $>20\%$ del valore basale + 2 ng/mL, il nostro sospetto sarà confermato. Esempio: se la triptasi basale è 6 ng/mL: $(6 \times 0,2) + 2 = 3,2$. Un aumento della triptasi acuta ≥ 6 ng/mL + 3,2 ng/mL ($\geq 9,2$ ng/mL), suggerisce l'attivazione dei mastociti. Recentemente è stato

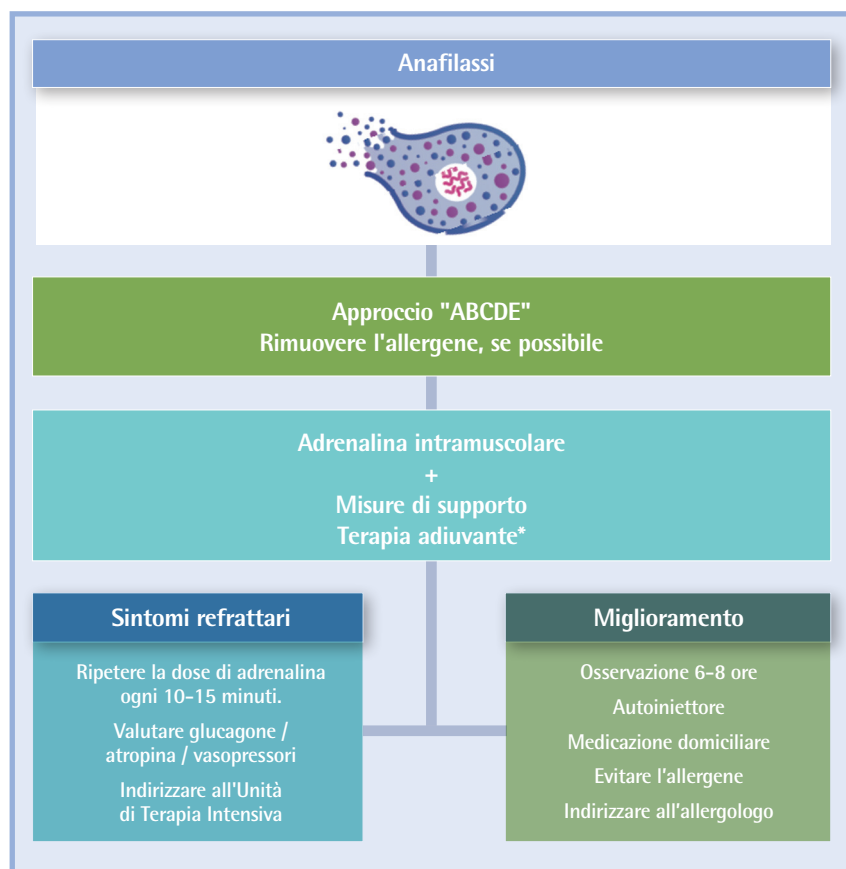
proposto che un rapporto triptasi acuta/basale $\geq 1,6$ suggerisca anafilassi (9).

La gravità dell'anafilassi è classificata in livelli che vanno da I a V in base alla crescente compromissione vitale. Poiché la forma in cui si manifesta può variare a seconda della causa scatenante della reazione, esistono diverse classificazioni a seconda che l'anafilassi sia secondaria ad alimenti, farmaci o imenoterici. Sarebbe ideale unificare i criteri e avere un'unica classificazione che permetta un migliore



Figura 3

Algoritmo di azione per l'anafilassi in ambito sanitario.
Adattato da (5)



ABCDE; A (Airway) vie aeree, B (Breathing) respiro, C (Circulation) circolazione, D (Disability) disfunzioni neurologiche, E (Exposure) esposizione del corpo.

*Trattamento in base alla sintomatologia presentata dal paziente

confronto tra le reazioni e/o i fattori scatenanti.

7. Anafilassi ... e qualcos'altro?

Quando ci si trova di fronte a un episodio di anafilassi, è necessario considerare

- oltre a una corretta diagnosi differenziale - la possibilità che il paziente abbia una patologia sottostante la cui principale manifestazione sia l'anafilassi. Quelle più rilevanti per la nostra specialità sono:

a) Sindromi da attivazione mastocitaria

(MCAS): questo termine comprende un gruppo di malattie in cui sono presenti tutti e tre i seguenti requisiti (10): **1)** coinvolgimento di due o più organi a causa del rilascio di mediatori dei mastociti, **2)** aumento basale dei mediatori dei mastociti durante l'episodio e **3)** risposta al trattamento con farmaci antimediatrici convenzionali. A loro volta, i MCAS possono essere classificati in (10): **I)** primari (clonali), caratterizzati dalla presenza di MC anomali, che possono essere ulteriormente suddivisi in pazienti con mastocitosi o MCAS clonali, **II)** secondari, dovuti principalmente alla presenza di allergia IgE-mediata, e **III)** idiopatici, in cui non è identificata alcuna eziologia nota.

Mentre gli MCAS secondari e idiopatici corrispondono a pazienti che soddisfano i criteri per l'anafilassi, la mastocitosi e gli MCAS clonali possono avere forme di manifestazione diverse e non sempre esordiscono con gravi reazioni di rilascio. Tuttavia, la frequenza dell'anafilassi in questi pazienti è molto più alta di quella riportata nella popolazione generale e può arrivare ad essere fino a 10 volte superiore (11) e spesso l'anafilassi è l'episodio che porta al sospetto di tale malattia.

b) Alfa-Triptasemia ereditaria (HaT): questo evento, che consiste in un aumento del numero di copie del gene TPSAB1, responsabile della codifica della alfa-triptasi (un isotipo della triptasi, considerato anche come triptasi immatura, costitutiva o inattiva), è stato descritto recentemente. I pazienti con questo tratto genetico hanno livelli di triptasi basali più alti del normale e possono anche essere associati a una mag-



giore frequenza di anafilassi (12).

La prevalenza di questa entità nella popolazione generale è stimata intorno al 5% (13-16). Tuttavia, la presenza di HaT è stata segnalata in circa il 10% dei pazienti con anafilassi e nel 20% dei pazienti con mastociti clonali (16). La ragione di questa associazione, o il motivo per cui alcuni portatori di questo tratto genetico presentano sintomi e altri no, non è al momento nota.

8. Cosa devo sapere sul trattamento?

Il successo della gestione di questa emergenza si basa sul riconoscimento dell'evento, sulla rimozione dell'allergene coinvolto, quando possibile, e sull'inizio precoce del trattamento.

Come in qualsiasi altra emergenza sanitaria, dopo aver identificato lo stato di gravità è importante chiedere aiuto, se necessario, in base all'ambiente, al personale, alle attrezzature e ai farmaci disponibili, e valutare l'approccio "ABCDE" (A - Airway: Vie aeree; B - Breathing: Respirazione; C - Circulation: Circolazione; D - Disability: Disfunzioni neurologiche; E - Exposure: Esposizione del corpo).

Quando si inizia il trattamento, occorre tenere presente che l'adrenalina è il farmaco più efficace e che la sua somministrazione precoce migliora la sopravvivenza (1,4,17). La via intramuscolare, sulla faccia anterolaterale della coscia, è la via preferibile inizialmente. Ha un rapido inizio d'azione, una breve durata d'azione e meno effetti collaterali rispetto alla via endovenosa. La dose raccomandata è di 0,01 mg per chilogrammo di peso corporeo, fino a un massimo di 0,5

mg, la somministrazione può essere ripetuta ogni 10-15 minuti a seconda dell'evoluzione e della gravità del paziente. Non ci sono controindicazioni alla sua somministrazione, anche se gli anziani, le donne in gravidanza o le persone con patologie cardiovascolari e/o ipertiroidismo possono essere maggiormente a rischio di effetti indesiderati. L'adrenalina ha un'azione agonista sui recettori α_1 , β_1 e β_2 adrenergici. Per questo motivo, i pazienti in trattamento con β -bloccanti possono essere resistenti al trattamento con adrenalina e richiedere la somministrazione di glucagone perché la sua azione inotropica e cronotropica non è mediata dai recettori β -adrenergici (4).

In forma precoce, oltre all'adrenalina, se necessario, occorre prevedere misure di supporto, come il ripristino dei liquidi e/o la somministrazione di ossigeno. I broncodilatatori β -agonisti adrenergici a breve durata d'azione sono indicati in caso di compromissione delle vie respiratorie. Gli antistaminici sono la seconda linea di trattamento e vengono utilizzati per controllare i sintomi cutanei della reazione. Per quanto riguarda i corticosteroidi, possono essere utili per prevenire o ridurre le reazioni prolungate e possono essere utilizzati come terza linea di trattamento per l'asma o lo shock (18). L'algoritmo di azione è illustrato in dettaglio nella Figura 3.

9. Posso prevenirla?

Dopo la risoluzione di un episodio di anafilassi, tutti i pazienti devono essere valutati da uno specialista allergologo per identificare la causa dell'episodio, se possibile, e per stabilire un piano d'azione in

base al rischio futuro, che includa misure per evitare il ripetersi dell'episodio e/o per gestirlo.

È necessario istruire i soggetti a rischio di un nuovo episodio di anafilassi sull'uso dell'adrenalina e devono avere con sé un autoiniettore. Sull'opportunità di raccomandare uno o due dispositivi, ci sono argomenti a favore e contro (4,18,19). Tuttavia, è indubbiamente necessaria una formazione sull'uso dell'auto iniettore per poterlo utilizzare in caso di una nuova reazione.

10. ...raccomandazioni dopo l'episodio acuto?

L'educazione riguardo all'anafilassi dopo un episodio acuto deve coprire diversi livelli:

- Dal punto di vista del paziente. Dopo la valutazione nell'ambulatorio allergologico, oltre a un piano d'azione personalizzato, scritto e su misura per il paziente, dovrebbe esserci un follow-up regolare per valutare eventuali inconvenienti (20). Inoltre, le associazioni di pazienti possono fungere da supporto fondamentale per aiutare i pazienti a gestire meglio la loro convivenza quotidiana con la diagnosi.
- Dal punto di vista sociale. È sempre più frequente che anche gli asili e i centri educativi, nel caso dei bambini, o i luoghi di lavoro, nel caso degli adulti, dispongano di protocolli per i piani d'azione. Si stima che il 10-20% delle reazioni avvenga a scuola (21) o quando si mangia fuori casa. Su questa via, gli esercizi di ristorazione sono obbligati a seguire il Regolamento Europeo (R.E.) 1169/2011 (relativo alla fornitura ai con-



sumatori di informazioni sugli alimenti del 13/12/2014) che fornisce ai consumatori informazioni sui 14 allergeni considerati di dichiarazione obbligatoria. Così come c'è una grande consapevolezza globale sull'importanza di avere una co-

noscenza di base dei primi soccorsi per avviare una rianimazione di base in caso di arresto cardiorespiratorio, attualmente si sta promuovendo anche la creazione di piani d'azione PIF (Prevenzione-Informazione-Formazione) nei centri ricrea-

tivi in modo da avere, in questo modo, spazi "protetti".

Conoscere questi passaggi aiuterà a identificare e gestire meglio una patologia che a volte può essere imprevedibile e potenzialmente letale.



Bibliografia

1. Cardona V, Ansotegui JI, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(10):100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472.
2. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(6):1027-39. DOI: 10.1111/cea.12418.
3. Carpio-Escalona LV, González-de-Olano D. Immunological and Non-Immunological Risk Factors in Anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2022; 9(4):335-352. DOI: 10.1007/s40521-022-00319-0.
4. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guideline: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022; 77(2):357-377. DOI: 10.1111/all.15032.
5. *Guiagalaxia*. Last accessed March 10, 2024.
6. Prieto-Moreno A, Puente-Crespo Y, Cardona V, et al. Anaphylaxis Management in the GALAXIA 2022 Update. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33(6):486-487. DOI: 10.18176/jiaci.0962.
7. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, et al. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front Immunol*. 2017; 26:8:1193. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01193.
8. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2):391-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303.
9. Mateja A, Wang Q, Chovanec J, et al. Defining baseline variability of serum tryptase levels improves accuracy in identifying anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(3):1010-1017. e10. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.007.
10. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:1125e1133. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.006.
11. González-de-Olano D, de la Hoz Caballer B, Nuñez-Lopez R, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(10):1547-55. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02804.x.
12. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. 2016; 48(12):1564-1569. DOI: 10.1038/ng.3696.
13. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, et al. Hereditary alpha-Tryptasemia: UK prevalence and variability in disease expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(10):3549-3556. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.057.
14. Greiner G, Sprinzl B, Górska A, et al. Hereditary α tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood*. 2021; 137(2):238-247. DOI: 10.1182/blood.202006157.
15. Chollet MB, Akin C. Hereditary alpha tryptasemia is not associated with specific clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149(2):728-735.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.06.017.
16. González-de-Olano D, Navarro-Navarro P, Muñoz-González JI, et al. Clinical impact of the TPSAB1 genotype in mast cell diseases: A REMA study in a cohort of 959 individuals. *Allergy*. 2024; 79(3):711-723. DOI: 10.1111/all.15911.
17. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2014; 7(1):9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9.
18. Shaker M, Turner PJ, Greenhawt M. A Cost-Effectiveness Analysis of Epinephrine Autoinjector Risk Stratification for Patients with Food Allergy-One Epinephrine Autoinjector or Two? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(6):2440-2451.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.01.007.
19. Patel N, Chong KW, Yip AY, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 148(5):1307-1315. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.03.042.
20. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69(8):1026-45. DOI: 10.1111/all.12437.
21. Muraro A, Clark A, Beyer K, et al. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy*. 2010; 65(6):681-9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02343.x.



RECENSIONI

Un insolito caso di allergia da contatto all'oro

Contact allergy to gold from a coffee cup:
An unusual source of sensitization

Brazão C. et al. *Contact Dermatitis*. 2023, 89(2):132–134. DOI: 10.1111/cod.14337.

L'oro è un metallo prezioso, malleabile e resistente alla corrosione; è considerato sicuro al contatto con la pelle e le mucose, trovando ampio impiego in medicina e odontoiatria. Rispetto alle allergie, l'oro metallico è ritenuto sicuro a contatto con la pelle, ma in forma ionizzata è un potenziale agente sensibilizzante. Reazioni allergiche all'oro sono piuttosto rare e si manifestano generalmente come dermatite allergica da contatto, o con sintomi orali (es. stomatite) nel caso di esposizione all'oro in impianti e otturazioni dentali.

Per la diagnosi di un'eventuale allergia all'oro si possono condurre test epicutanei (*patch test*) con oro-sodio tiosolfato (GST, *gold sodium thiosulfate*). Le reazioni positive a questa sostanza sono piuttosto comuni e possono svilupparsi con ritardo (es. dopo una settimana), tuttavia la rilevanza clinica è limitata o difficile da definire, ed è oggetto di discussione. Questi motivi hanno contribuito alla decisione dell'*American Contact Dermatitis Society* di nominare l'oro come "Allergen of the Year" (allergene dell'anno) nel 2001.

Un caso piuttosto insolito di allergia da contatto all'oro è recentemente apparso sulla rivista *Contact Dermatitis*. Si tratta di una giovane donna (27 anni) che da circa un anno soffriva di bruciore, prurito e gonfiore al labbro superiore. La donna non utilizzava apparecchi ortodontici o protesi, cosmetici, profumi, e non indossava gioielli.

Sospettando una dermatite allergica da contatto, i dermatologi hanno eseguito dei patch test in occlusione per 48 h con IQ-Ultra Chambers e con tre serie di allergeni: la serie base del gruppo portoghese per lo studio della dermatite da contatto, una serie odontoiatrica (*dental screening series*), e una serie composta da sostanze contenute negli alimenti, soprattutto nei prodotti da forno (*bakery series*), dell'azienda Chemotech-

nique Diagnostics (Svezia). Le letture condotte al giorno 2 (D2) e al D4, come da indicazione del gruppo di ricerca internazionale sulla dermatite da contatto (ICDRG, *International Contact Dermatitis Research Group*), non hanno evidenziato alcuna reazione alle sostanze testate.

Tuttavia, dopo una settimana, la donna ha notato la comparsa di una papula rossa pruriginosa sulla schiena, proprio in corrispondenza del sito di applicazione dei *patch test*. I test sono stati quindi ripetuti, a distanza di un mese, includendo anche letture ritardate. Al D7 sono state osservate reazioni positive all'oro (+++; GST 2% pet.) e al cobalto (+; cloruro di cobalto 1% pet.), poi ancora visibili al D28.

Da ulteriori indagini è risultato che la paziente, ingegnere informatico, lavorasse da un anno in *home-office* per via della pandemia di COVID-19 e avesse l'abitudine di bere due caffè al giorno utilizzando sempre la stessa tazza. La tazza, prodotta da un'azienda storica portoghese (*Vista Alegre*), era realizzata in porcellana con decorazioni nei toni del blu all'esterno e un bordo dorato all'interno (Figura 1). Proprio nei colori utilizzati per queste decorazioni erano presenti, rispettivamente, cobalto e oro, come poi confermato dai produttori. Evitando l'uso della tazza, i sintomi si sono risolti e non sono state osservate ricadute a sei mesi di distanza.

In base alle evidenze raccolte (valutazione dei sintomi, risultati del *patch test*, esposizione quotidiana all'oro sulla tazza e risoluzione del problema una volta interrotto l'utilizzo dell'og-



Figura 1. Tazza in porcellana con finiture in oro



getto), i medici hanno diagnosticato una dermatite allergica da contatto all'oro. La sensibilizzazione al cobalto invece non sembrava avere una chiara rilevanza, considerando la moderata positività nel patch test e la localizzazione dei sintomi sul labbro superiore, che durante l'uso della tazza era a contatto con la parte interna dorata, mentre le decorazioni blu erano all'esterno.

Questo lavoro mette in evidenza l'importanza di tenere in considerazione anche la possibilità di allergia all'oro, anche se rara, di condurre un'attenta anamnesi e, soprattutto, di eseguire le letture dei *patch test* anche a tempi più estesi se si sospetta un'allergia ai metalli.

Sviluppo di allergia alimentare dopo il trapianto di fegato

Tough Nut to Crack: Transplant-acquired Food Allergy in an Adult Liver Recipient

Horwich B.H. et al. *Transplant Direct*. 2023 Oct 16;9(11):e1552. DOI: 10.1097/TXD.0000000000001552

In questo lavoro, Horwich e colleghi descrivono il caso di un uomo che ha sviluppato *de novo* un'allergia alimentare dopo un trapianto di fegato. Il fenomeno, che in inglese è noto come *transplant-acquired food allergy* (TAFE), è più diffuso nei pazienti pediatrici, si manifesta solitamente entro 6 mesi dal trapianto e spesso si risolve entro i 2 anni, e colpisce maggiormente i soggetti che ricevono un trapianto di fegato. Nel caso di TAFE qui descritto (Figura 1), il paziente (67 anni) era stato sottoposto a epatotraspianto a causa di cirrosi epatica associata a epatite C. L'organo proveniva da una giovane donna (20 anni) deceduta in seguito a un grave attacco d'asma. Il trapianto è stato eseguito con successo, ci sono state alcune difficoltà post-operatorie ma nessun episodio di rigetto, e il paziente è stato dimesso al diciottesimo giorno dall'intervento con terapia a base di immunosoppressori (Ta-

crolimus, Micofenolato Mofetile e Prednisone).

L'episodio allergico si è verificato a un mese dal trapianto, quando l'uomo ha consumato, per la prima volta dopo l'intervento, della frutta secca mista (anacardi, mandorle e nocciole). La reazione si è manifestata con angioedema alle labbra, fastidio alla gola, prurito diffuso e dolore addominale; il trattamento d'urgenza con difenidramina ed epinefrina intramuscolare ha portato a un rapido miglioramento. Prima del trapianto, l'uomo consumava regolarmente arachidi, noci, uova, grano e soia senza problemi.

I test sierologici hanno rilevato la presenza di IgE per diversi allergeni, in particolare arachidi (1,72 kU/L), nocciole (0,73 kU/L), pistacchi (0,54 kU/L), mandorle (0,39 kU/L), anacardi (0,20 kU/L), soia (0,41 kU/L) e gamberetti (0,96 kU/L). Le analisi condotte nei mesi successivi hanno mostrato una progressiva riduzione dei livelli di IgE per questi allergeni. Dopo un mese dalla reazione allergica sono stati anche condotti test cutanei, che hanno dato risultati positivi per arachidi, pistacchi, anacardi, noci e noci brasiliane. Al sesto mese le prove cutanee hanno evidenziato un'aumentata positività ad arachidi, anacardi e pistacchi, con negativizzazione del test a 16 mesi dal trapianto, tanto da tollerare l'ingestione degli stessi.

I medici hanno riesaminato la storia medica della ragazza, risultava positiva per arachidi, cioccolato, uova, grano e crostacei. Non esistono purtroppo informazioni sullo sviluppo di allergie in pazienti che hanno ricevuto altri organi dalla stessa donatrice.

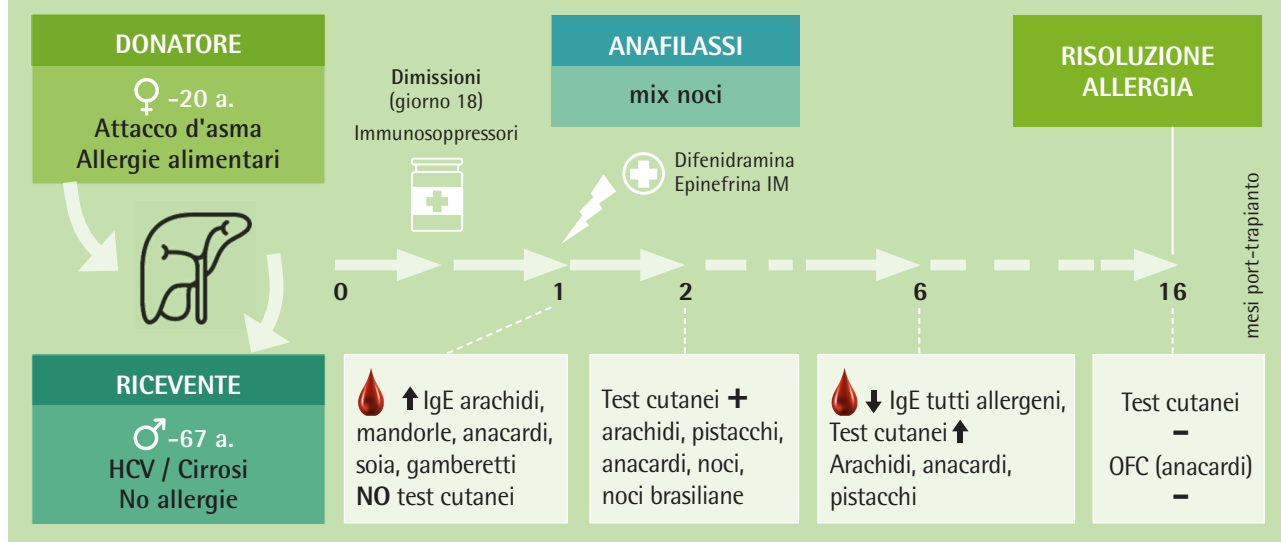
I casi di TAFE in adulti sono piuttosto rari e spesso, come nel caso qui descritto, coinvolgono pazienti che ricevono un trapianto di fegato. Tuttavia, l'esatta patogenesi del fenomeno non è del tutto chiarita e sono necessari ulteriori studi. Gli autori riportano alcune delle ipotesi proposte, tra cui 1) il trasferimento delle IgE allergene-specifiche legate al fegato del donatore, 2) il trasferimento di cellule T e B allergene-specifiche del donatore e 3) la selezione preferenziale dei linfociti Th2 indotta dalla terapia con Tacrolimus.

Gli autori hanno poi raccolto informazioni sui casi in letteratura di adulti epatotraspiantati con TAFE, evidenziando che quasi tutti i donatori erano deceduti per cause legate all'atopia (es. shock anafilattico e asma), sottolineando come, a diffe-



Figura 1

Schema del caso in esame (icone tratte da unwing.com)



HCV virus epatite C OFC oral food challenge / test di provocazione orale IM intramuscolare

renza dei casi pediatrici, lo stato allergico del donatore gioca un ruolo significativo nello sviluppo di TAFE in pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato.

Al momento gli autori, pur riconoscendo che non sembrano esserci strategie definite per limitare il rischio, suggeriscono di osservare una particolare cautela nel monitoraggio dei pazienti che hanno ricevuto il fegato da donatori giovani (< 25 anni), deceduti per anafilassi o per una condizione correlata all'atopia.

Per gli adulti epatotrasplantati con diagnosi di TAFE, le indicazioni attuali sono di evitare l'allergene scatenante a tempo indeterminato e portare con sé un autoiniettore di epinefrina. Horwich e colleghi suggeriscono di monitorare nel tempo i livelli di IgE e di condurre test di provocazione orale in pazienti selezionati dopo un anno. Sottolineano anche come questi soggetti dovrebbero essere seguiti da un allergologo esperto e opportunamente educati al fine di evitare l'esposizione ad allergeni e riconoscere i sintomi di una reazione allergica.

Pazienti con DA: quali tessuti indossare?

Fabric Selection in Atopic Dermatitis:
An Evidence-Based Review

Jaros J. et al. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(4):467-482. DOI:
10.1007/s40257-020-00516-0

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria della pelle con patogenesi complessa, in cui giocano un ruolo importante predisposizione genetica, squilibri del sistema immunitario e disfunzione della barriera cutanea. Si manifesta con prurito, lesioni eritematose e desquamanti e predispone allo sviluppo di infezioni, in particolare del batterio *Staphylococcus aureus*. Per i pazienti con DA è importante scegliere accuratamente i tessuti che vengono a contatto con la pelle, dato che a seconda delle loro proprietà (es. capacità traspirante, azione



RECENSIONI

occlusiva, assorbenza, azione termoregolatrice) questi possono influenzare il microambiente cutaneo e avere un impatto sulla DA. Le proprietà e le caratteristiche del tessuto ideale in caso di DA sono elencate in Figura 1 e, in particolare, dovrebbe limitare la perdita di acqua transepidermica (TEWL, transepidermal water loss) e ridurre infiammazione e prurito. Quest'ultimo è legato alla stimolazione dei nocicettori (recettori sensoriali) da parte delle fibre del tessuto che sporgono dalla superficie dell'indumento ed è direttamente correlata al diametro delle fibre che compongono il tessuto. Tradizionalmente, per le pelli sensibili si preferiscono tessuti naturali con fibre sottili e lisce, come cotone e seta.

La scelta dei tessuti per i pazienti con DA è oggetto di questa revisione, pubblicata su American Journal of Clinical Dermatology, che presenta un'analisi critica delle evidenze scientifiche disponibili e fornisce anche alcune indicazioni per la scelta dei tessuti. Gli autori hanno condotto una ricerca sistematica sui database bibliografici PubMed ed EMBASE per identificare gli articoli rilevanti, pubblicati tra gennaio 1994 e gennaio 2020, utilizzando come parole chiave "dermatite atopica", "eczema" o "dermatite", in combinazione con diversi termini riferiti a tessuti e fibre tessili (tipo: "stoffa", "tessuto", "biancheria", "lana", etc.). Hanno incluso solo studi clinici (in pazienti adulti e pediatrici) in lingua inglese, e focalizzati sull'effetto dei tessuti sulla DA. Al termine della selezione sono stati individuati 27

studi, elencati e sintetizzati nella Tabella 2 del lavoro originale. Le evidenze scientifiche raccolte e le considerazioni rilevanti per i pazienti con DA sono presentate nel testo, raggruppate in base al tipo di tessuto, partendo da quelli naturali e tradizionali e arrivando a quelli più innovativi, sintetici o combinati. Questi sono tessuti a base di fibre naturali o sintetiche, che vengono trattati o combinati con altri materiali/componenti, ad esempio ossido di zinco o argento, in grado di renderli "funzionalizzati", cioè di conferire loro nuove proprietà, come l'attività antimicrobica.

Tra i tessuti naturali, il cotone è tradizionalmente quello preferito per i pazienti con DA ed è usato spesso come tessuto di controllo in studi clinici su tessuti e DA. Tuttavia, in determinate condizioni e/o a seguito di certi processi di lavorazione, il cotone potrebbe irritare la pelle o causare dermatite allergica da contatto (es. a causa di coloranti chimici). Inoltre, gli autori evidenziano come i dati da ampi studi clinici siano piuttosto scarsi. Altra fibra naturale, ma di origine animale, è la lana, che è caratterizzata da una grande capacità di assorbire l'umidità e di regolare la temperatura. La percezione comune è che i prodotti in lana siano irritanti e, in effetti, questo può essere il caso della lana tradizionale con fibre più spesse ($\varnothing > 30 \mu\text{m}$). Quella composta da fibre più sottili, come la lana merino superfine ($15 - 18,5 \mu\text{m}$) e ultrafine ($11,5 - 15 \mu\text{m}$), non provoca prurito e sembra indurre alcuni benefici nei pazienti con DA, anche se



Figura 1

Proprietà e caratteristiche dei tessuti ideali per pazienti con DA

PROPRIETÀ'		CARATTERISTICHE
↓ TEWL ↑ idratazione ↑ termoregolazione ↑ azione emolliente ↑ azione antibatterica ↑ penetrazione farmaci topici ↓ infiammazione pelle ↓ prurito ↓ disturbi del sonno		• fibre con $\varnothing < 21 \mu\text{m}$ • non occlusivo • idrofilo • confortevole • leggero • facile da lavare



sono necessari studi più ampi per valutare gli effetti sul microambiente cutaneo. Gli autori consigliano comunque ai pazienti con DA che desiderano indossare indumenti di lana di scegliere capi realizzati in lana merino superfine o ultrafine. Il lyocell (o tencel; 10 - 30 µm), invece, è prodotto a partire da cellulosa derivata da polpa di legno (spesso da alberi di eucalipto) trattata con un solvente non tossico e riciclabile. È un tessuto che permette una buona traspirazione e controllo dell'umidità e, in uno studio su 30 pazienti, è stato preferito al cotone; tuttavia, non sembra migliorare in modo significativo il quadro clinico e i sintomi della DA. La seta, con le sue fibre cilindriche, sottili (11 - 12 µm) e lisce è l'altro tessuto tradizionalmente scelto in caso di DA grazie alla bassa frizione sulla pelle. In alcuni tessuti innovativi come MICROAIR DermaSilk® e DreamSkin™, la seta viene combinata a composti di ammonio quaternario (quats) che conferiscono al tessuto proprietà antibatteriche e anti-odore. Tuttavia, il costo dei prodotti realizzati con questi tessuti è piuttosto elevato, mentre i benefici del loro utilizzo nei casi di DA non sono del tutto definiti. Sono quindi necessarie ulteriori indagini cliniche, che pongano attenzione anche al profilo di sicurezza dei quats.

Da studi su altri tessuti sintetici e combinati emerge che i più interessanti per la potenziale efficacia nel ridurre la severità della DA e/o l'infezione da *S. aureus* sono i tessuti con chitosano (con attività antibatterica), tessuti a base di cellulosa con alghe marine e ioni d'argento (come Sea Cell Active fibers®, SkinDoctor® e Skintoskin®) che hanno mostrato un miglioramento significativo per TEWL, qualità del sonno e sensazione di prurito, e una riduzione della colonizzazione da *S. aureus*. Anche i tessuti con fibre rivestite d'argento hanno portato a una riduzione della carica batterica e un miglioramento della severità della DA. Tuttavia, nonostante buoni dati preliminari, secondo gli autori sono necessarie ulteriori indagini per la valutazione della sicurezza a lungo termine (per salute e ambiente) del tessuto con fibre rivestite d'argento. Diversi altri tessuti sono discussi nella revisione, come quelli anionici (a base di poliestere con tormalina), con ossido di zinco (proprietà antibatteriche, anti-odore e protezione contro i raggi UV), trattati con acido citrico (pH 5,5-6,5; per ripristinare il mantello acido cutaneo), con olio di semi di borragine (con elevato contenuto di acido gamma linolenico, solitamente carenti nella pelle dei pazienti con DA),

con fibre derivate da alcol etilene vinilico (EVOH), e tessuti di poliuretano per la biancheria da letto (con effetto occlusivo per ridurre l'esposizione agli allergeni degli acari della polvere). Tuttavia, le evidenze per la loro applicazione nei casi di DA sono limitate e sono necessari ulteriori studi.

Infine, va tenuto presente che la maggior parte dei tessuti sono composti da fibre miste e sottoposti a diversi tipi di lavorazione e trattamenti (inclusi i lavaggi) che potrebbero alterare le loro proprietà, e pertanto il loro effetto sulla pelle sensibile e atopica merita di essere approfondito. Data l'intima relazione tra tessuti e microambiente cutaneo, le raccomandazioni sui tessuti dovrebbero essere discusse con i pazienti come parte della strategia di gestione della DA.

Dupilumab e fattori di rischio per l'ipereosinofilia nell'asma grave

Efficacy of dupilumab and risk factors for dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma: a preliminary study from China.

Li Y. et al. *Annals of Medicine* 2024; 56(1):2311843. DOI: 10.1080/07853890.2024.2311843.

Il dupilumab è un farmaco biologico per il trattamento di disturbi dominati da una risposta infiammatoria di tipo 2, come asma, dermatite atopica e rinosinusite cronica con poliposi nasale. Si tratta, infatti, di un anticorpo monoclonale che si lega alla subunità alfa del recettore per l'interleuchina 4 (IL-4) e inibisce le vie di segnalazione di IL-4/IL-13, citochine che caratterizzano la risposta infiammatoria di tipo 2. Il farmaco si è dimostrato efficace anche nei casi di asma grave, ma è stato osservato che il 4-25% dei pazienti sviluppa ipereosinofilia (HE, *hypereosinophilia*), definita come conta degli eosinofili nel sangue (BEC, *blood eosinophil count*) pari o superiore a $1,5 \times 10^9$ cellule/L. Si tratta di HE solitamente transitoria che non causa sintomi clinici, anche se in alcuni casi possono verificarsi complicazioni come polmonite eosinofila e granulomatosi eosinofi-



la con poliangioite. Non è ancora chiaro quali siano i pazienti a rischio di sviluppare HE legata al trattamento con dupilumab, né se la presenza di HE influisca sull'efficacia della terapia. Allo scopo di chiarire questi punti, Li e colleghi hanno condotto uno studio clinico retrospettivo, monocentrico, su 20 pazienti con asma grave trattati con dupilumab per almeno 12 mesi, tra gennaio 2019 e maggio 2022. La dose iniziale di dupilumab era di 600 mg (due iniezioni sottocutanee da 300 mg).

Sono stati confrontati i dati clinici e i risultati dei test di laboratorio dei pazienti prima del trattamento con dupilumab e dopo 4 e 12 mesi da inizio trattamento. Oltre a BEC sono stati analizzati vari parametri, tra cui l'ossido nitrico esalato (FeNO, *fractional exhaled nitric oxide*), le IgE totali, i parametri di funzionalità respiratoria, come FEV1/FVC e controllo dell'asma (ACT, *asthma control test*) nonché i dati sulla terapia con corticosteroidi orali (OCS, *oral corticosteroid*).

L'età media dei pazienti (70% maschi) era di 46,63 anni e tutti avevano valori di BEC prima del trattamento $< 1,5 \times 10^9$ cellule/L (in 85% dei casi $< 1,0 \times 10^9$ cellule/L). La maggior parte dei pazienti presentava comorbidità, come rinosinusite cronica con poliposi nasale (55%), dermatite atopica (25%), otite media eosinofila (EOM, *eosinophilic otitis media*) (25%) e malattia respiratoria esacerbata dall'aspirina (10%). Il 75% era in terapia con OCS (dose giornaliera mediana = 12,50 mg). Il 40% dei pazienti ($n = 8$) aveva valori positivi di IgE specifiche per allergeni alimentari e/o allergeni inalanti.

Il trattamento con dupilumab ha portato a una riduzione significativa del numero di riacutizzazioni e a una riduzione o eliminazione dell'uso di OCS, a un miglioramento della funzionalità polmonare e una riduzione dei biomarker dell'infiammazione di tipo 2. Tuttavia, è stato osservato un aumento di BEC, con un picco verso i 4-5 mesi, poi tornato a livelli simili a quelli iniziali dopo 12 mesi, in linea con i dati di letteratura (1). Sulla base dei valori di BEC, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: HE ($n = 8$) e non-HE ($n = 12$). I risultati non hanno evidenziato differenze significative nell'effetto del dupilumab tra i due gruppi; la presenza di HE non sembra quindi alterare l'efficacia terapeutica del farmaco.

Per identificare eventuali fattori di rischio per HE durante la terapia con dupilumab, gli autori hanno condotto un'analisi per sottogruppi, in base a diverse caratteristiche cliniche dei

pazienti, confrontando le variazioni di BEC rispetto ai valori iniziali a 4 e 12 mesi di trattamento tra i diversi sottogruppi. Dopo 4 mesi, il valore mediano della variazione di BEC era significativamente più alto nel gruppo con allergie alimentari e nel gruppo con EOM rispetto a quello dei gruppi di controllo (rispettivamente, senza allergie alimentari e senza EOM), differenza che rimaneva statisticamente significativa anche al dodicesimo mese. Anche nei pazienti con FeNO iniziale ≥ 60 ppb, l'aumento di BEC era significativamente più alto rispetto a quello dei pazienti con FeNO < 60 ppb, ma solo al quarto mese.

Nella discussione, Gli autori riportano anche come sono stati gestiti due pazienti che hanno sviluppato HE con valori di BEC $\geq 3,0 \times 10^9$ cellule/L, casi in cui, se si sospetta un danno d'organo, occorre sospendere il dupilumab (2). Il sospetto di polmonite eosinofila in uno dei pazienti, asmatico e con rinosinusite cronica con poliposi nasale, ha portato a interrompere il dupilumab e a somministrare OCS (20 mg/die). Il BEC è diminuito velocemente ed è rimasto stabile; il paziente è stato poi trattato nuovamente con dupilumab con fluttuazioni di BEC ma senza sintomi clinici. Al secondo paziente, dopo un mese dal dupilumab, è stata ridotta la dose di OCS da 40 a 30 mg, e questo può aver contribuito all'aumento di BEC; la dose di OCS è stata nuovamente aumentata, portando a una riduzione di BEC, ed è stata poi lentamente ridotta nelle successive visite di follow-up, senza portare a nuovi aumenti di BEC. Infine, sottolineano la necessità di condurre studi di tipo prospettico più ampi per analizzare i fattori di rischio per HE in pazienti con asma grave trattati con dupilumab.



Bibliografia

1. Wechsler M, Klion A, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(10):2695-2709.
2. Caminati M, Olivieri B, Dama A, et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 2022; 16(7):713-721



Fare informazione, fare professione



A cura di Franco Frati

Specialista in Pediatria, Allergologia e Immunologia Clinica
Direttore Lofarma Academy

Siamo lieti di presentare all'interno del Notiziario Allergologico, nell'area riservata ai giovani ricercatori in allergologia della Lofarma Academy, i contributi del Dr. Richard Borrelli dell'Università di Torino e del Dr. Michele Santoboni dell'Università di Bologna.

Un caro saluto,

Dr. Franco Frati, Direttore Lofarma Academy

In questo numero:

- L'innovazione per l'immunoterapia secondo gli allergologi
- Immunoterapia in donne in gravidanza e allattamento

Rapporto tra immunoterapia allergene-specifica e innovazione: un sondaggio internazionale

Dr. R. Borrelli

Università di Torino

In molti campi, un approccio treat-to-target (T2T) è oggi obbligatorio per lo sviluppo e l'utilizzo delle terapie. Le raccomandazioni ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), nella loro ultima versione, affermano chiaramente l'importanza di valutare lo scenario specifico dei pazienti con rinite allergica e, se possibile, di somministrare l'immunoterapia allergene-specifica (AIT) per trattare il paziente con un approccio personalizzato. Tuttavia, nonostante i dati relativi all'efficacia e alla sicurezza, ad oggi esiste un problema di carenza di prescrizioni.

Per cercare di capire le cause di questo fenomeno, l'Università di Torino (sotto la supervisione delle professoresse Brussino e Nicola) e l'Università "La Sapienza" di Roma (sotto la supervisione della professoressa Masieri) hanno condotto un sondaggio internazionale via web per indagare come gli esperti di molti centri di allergologia e immunologia clinica di terzo livello di tutto il mondo percepiscano gli aspetti innovativi dell'AIT.

Con la presente riporto una breve sintesi dello studio che presenteremo come contributo scientifico alla prossima EAACI di Valencia (Titolo: "How allergists around the world perceive innovation in the context of allergen Immunotherapy (AIT): an international survey"). I partecipanti al sondaggio elettronico basato su questionario hanno classificato 20 voci su una scala di creatività da 1 a 5. Lo studio è stato condotto da maggio a giugno 2023 attraverso il sistema SurveyMonkey™. Hanno partecipato cinquantasei allergologi di spicco, che rappresentavano una varietà di fasce d'età e di sesso, con una maggioranza di specialisti in allergologia e immunologia. Sono stati valutati i fattori che influenzano la prescrizione di AIT, con valutazioni che indicano la necessità di migliorare l'accessibilità, la sicurezza e l'innovazione, in particolare per quanto riguarda le nuove vie di somministrazione e la palatabilità per i bambini.

L'indagine evidenzia quindi la necessità di affrontare la sottoprescrizione di questo efficace trattamento. Fattori come la disponibi-



lità di formulazioni sublinguali e il profilo di sicurezza dei farmaci AIT hanno ricevuto valutazioni da moderate ad alte, indicando un margine di miglioramento.

Inoltre, l'interesse per nuove vie di somministrazione e l'importanza della palatabilità per i pazienti pediatrici sottolineano il potenziale di innovazione dei metodi di somministrazione dell'AIT. Affrontare queste aree di miglioramento potrebbe contribuire ad aumentare l'adozione dell'AIT e a migliorare i risultati per i pazienti con malattie allergiche.

Impiego di immunoterapia allergene-specifica in gravidanza e allattamento

Santoboni M.,

Alma Mater - Università di Bologna, Italia

Uno degli aspetti fondamentali della moderna farmacoterapia è relativo all'analisi dei potenziali effetti collaterali dei singoli prodotti. Negli ultimi anni tale peculiarità si è diffusa anche in allergologia con lo studio delle potenziali reazioni avverse all'immunoterapia allergene-specifica (AIT).

Mi sono avvicinato al mondo della farmacovigilanza durante il mio percorso di studi universitari e in collaborazione con il team di Farmacovigilanza di Lofarma ho effettuato uno studio sulla sicurezza dell'AIT durante gravidanza e allattamento. Tale oggetto di studio è stato argomento della mia tesi di laurea.

I risultati dello studio verranno presentati al prossimo Congresso Europeo di Allergologia e Immunologia clinica (EAACI 2024 - Valencia) (Titolo: "Alergen immunotherapy (AIT) in pregnancy, focus on the use of carbamylated monomeric allergoid").

Segue in breve una sintesi del lavoro.

Nei Paesi industrializzati l'asma e la rinite colpiscono il 18-30% delle donne in età fertile e circa il 20% delle donne in gravidanza. Sebbene l'AIT sia largamente utilizzata da molto tempo, i dati attuali della letteratura sulla sicurezza dell'AIT in gravidanza sono ancora limitati.

Diversi studi hanno riportato che l'asma materno incontrollato è associato a un aumento degli eventi avversi (AE) e delle complicanze perinatali a causa dell'inadeguatezza della terapia farmacologica. Le linee guida per l'AIT raccomandano in genere di continuare con

cautela l'AIT in corso ben tollerata durante la gravidanza; pertanto, la sua sicurezza in questo periodo è fondamentale per consentire un esito positivo.

La farmacovigilanza è obbligatoria solo per i prodotti allergenici autorizzati; tuttavia, è stata sistematicamente implementata per diversi anni per gli allergoidi monomerici carbamylati, anche come Named Patient Product (NPP).

La sorveglianza post-marketing garantisce la raccolta di dati sulla sicurezza di gruppi mirati di pazienti, come le donne in gravidanza e/o in allattamento di diverse fasce d'età, esposti all'AIT nel post-marketing.

Riportiamo i dati di sicurezza spontanei sull'esposizione agli allergoidi monomerici sublinguali durante il periodo gestazionale e l'allattamento (definiti secondo la GVP come casi di particolare interesse) raccolti in un database di farmacovigilanza validato dal 1990 al 2023. Ogni AE raccolta, codificata tramite MedDRA, è stata classificata in base alla sua natura, intensità, gravità e grado di correlazione con il farmaco assunto (come da requisiti GVP).

Nel periodo considerato di circa 30 anni sono stati trattati un totale di 16 casi (esposti a HDM, graminacee, olivo, polline di parietaria e gatto): 13 casi riguardanti la gravidanza e l'allattamento (riferiti dalle pazienti) e 3 casi di esposizione durante il concepimento (riferiti dai medici). Non sono state registrate reazioni avverse ai farmaci (ADR). Per ogni caso il follow-up ha incluso l'esito della gravidanza fino a 4-6 settimane dopo il parto con la notifica di eventuali ADR.

Considerando il tasso previsto di prosecuzione dell'AIT in gravidanza, è molto probabile un'ampia sotto-segnalazione; tuttavia, al momento non è stata dimostrata l'esistenza di rischi correlati alla somministrazione di allergoidi monomerici sublinguali durante il concepimento o nel periodo gestazionale/di allattamento, che potrebbero potenzialmente compromettere il profilo beneficio/rischio del prodotto somministrato.

Questi dati confermano che l'attuale approccio di continuare la somministrazione di allergoidi monomerici durante la gravidanza non è associato a un aumento del rischio né per la madre né per il feto.

Lofarma Academy

<https://lofarma.academy>

per info: academy@lofarma.it



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline a essa correlate, rivolta ai Medici e ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati con il Direttore responsabile e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Direttore responsabile o della Redazione.

- I **manoscritti** per la pubblicazione devono essere inviati tramite posta elettronica a:

redazione@lofarma.it

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

- Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo, senza usare programmi di impaginazione specifici.
- Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in file separati (formati JPG, TIFF, PDF).

Notiziario Allergologico is a quarterly publication for updates in the field of Allergology and related disciplines, aimed at Physicians and Researchers. Notiziario Allergologico does not publish experimental articles, but updates and reviews agreed upon with the Editor in Chief and Authors, both in content and length. The statements and opinions expressed in the articles are those of the Authors and do not necessarily express the views of the Editor in Chief or the Editorial Staff.

- **Manuscripts** for publication should be sent by e-mail to:

redazione@lofarma.it

In manuscripts, in addition to the Authors' full name, the Authors' affiliation and the mailing address of the Author to whom the drafts will be sent must be indicated.

- The **text** should be in Word or similar format, without using specific layout programs.
- **Illustrations**, photographs and tables should be saved and sent in separate files (JPG, TIFF, PDF formats).

El **Notiziario Allergologico** es una publicación cuatrimestral de actualización en el sector de la Alergología y disciplinas afines, dirigida a Médicos e Investigadores. El Notiziario Allergologico no publica artículos experimentales, sino actualizaciones y revisiones concertadas con el Director editorial y los Autores, tanto en contenido como en extensión. Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos son las de los Autores y no reflejan necesariamente la opinión del Director editorial o de la Redacción.

- Los **manuscritos** para la publicación deben enviarse por correo electrónico a:

redazione@lofarma.it

En los manuscritos, además del nombre completo del Autor o Autores, deberá figurar su afiliación y la dirección postal del Autor a la que se enviarán los borradores.

- El **texto** debe estar en formato Word o similar, sin utilizar programas específicos de maquetación.
- Las **ilustraciones**, las fotografías y las tablas deben guardarse y enviarse en archivos separados (formatos JPG, TIFF, PDF).

Scarica, tramite QR code,
le istruzioni per gli autori
in formato PDF.



ITALIANO

Download, via QR code,
instructions for authors
in PDF format.



ENGLISH

Descarga, mediante código QR,
instrucciones para autores
en formato PDF.



ESPAÑOL

BREATHE WELL, LIVE WELL



viale Cassala 40 • 20143 Milan, Italy
www.lofarma.it

