

NOTIZIARIO

ALLERGOLOGICO

ISSN 2038-2553

2024 • Vol. 42 • n. 3

Update: esofagite eosinofila

Update: eosinophilic oesophagitis

Puesta al día:
esofagitis eosinofílica

Gestione dell'allergia alimentare

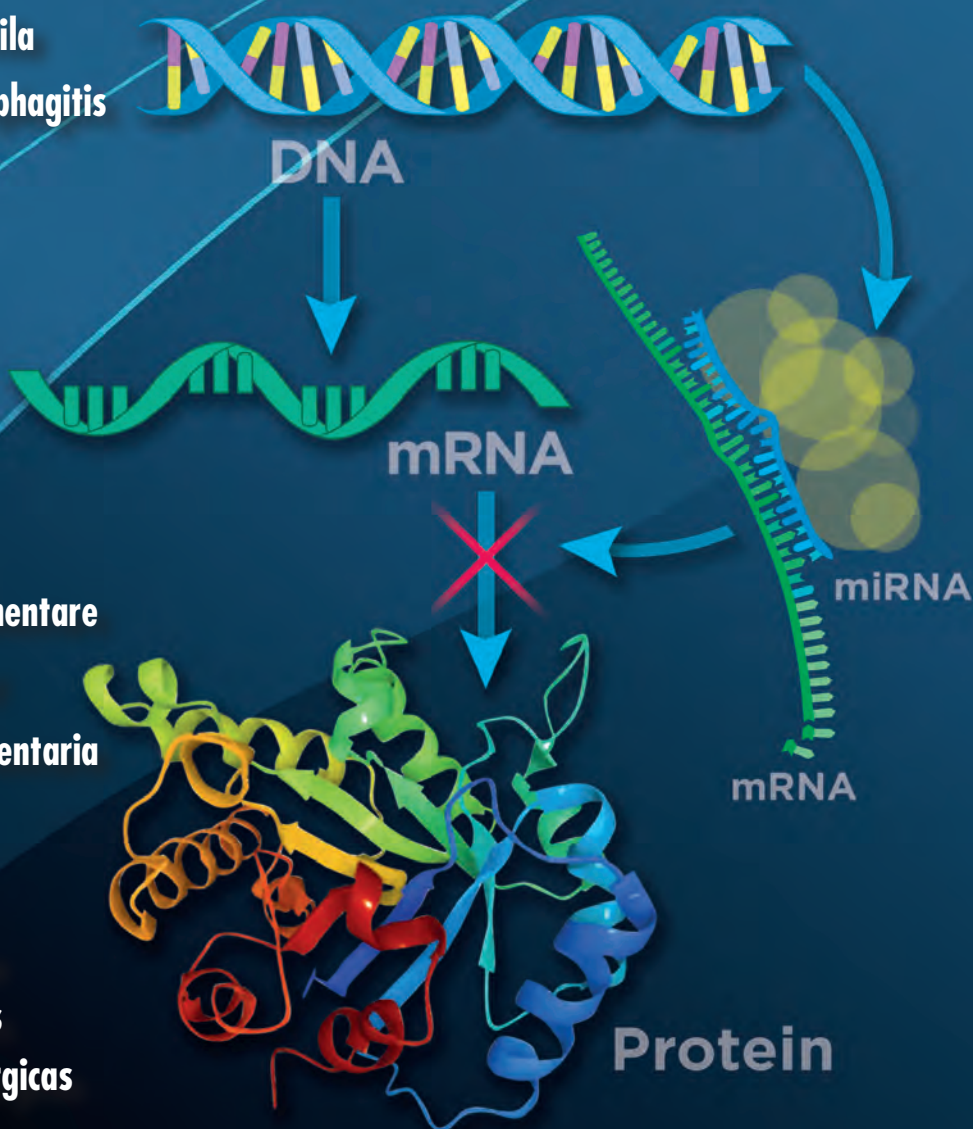
Food allergy management

Gestión de la alergia alimentaria

TSLP e malattie allergiche

TSLP and allergic diseases

TSLP y enfermedades alérgicas



NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

2024 • Vol. 42 • n. 3

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



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

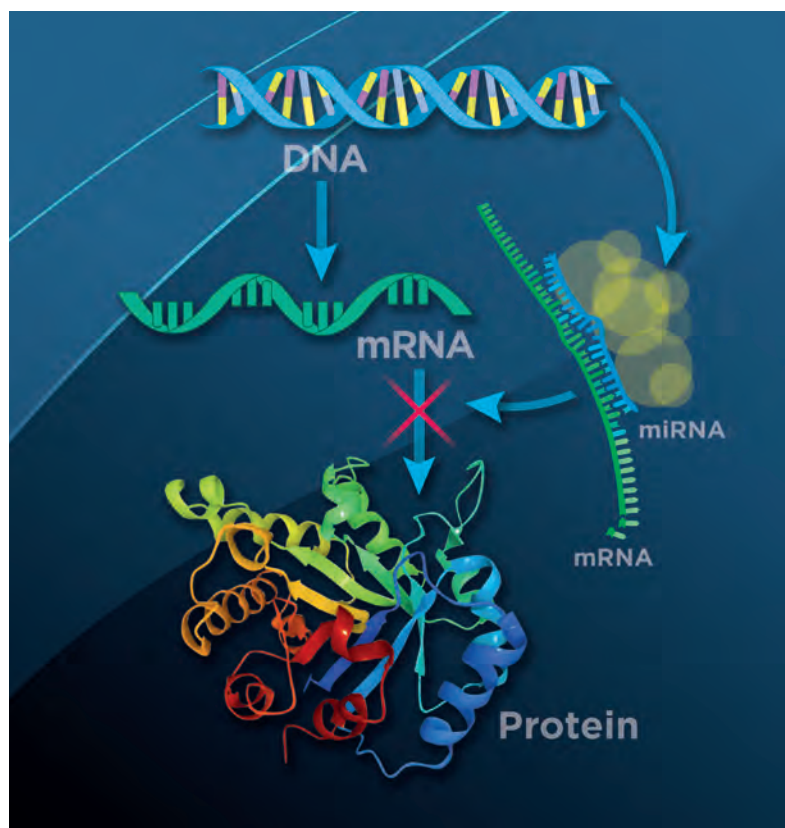
Registration with the Court of Milan n. 306 of 1.8.1980
Four-monthly publication

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



Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 139

Discover the story of the cover image on page 139

Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140

INDICE

Notiziario Allergologico, 2024 Vol. 42, n.3

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

Update: esofagite eosinofila

4

Laura Franceschini

Gestione dell'allergia alimentare: approccio corrente e prospettive future

15

Lucia Lo Scalzo e Stefania Arasi

TSLP e sue implicazioni nelle malattie allergiche

29

Viviana Valeri, Silvia Tonon e Barbara Frossi



RECENSIONI

Anafilassi ad allergeni aerodispersi: un nemico invisibile

39

Ridolo et al.

Ruolo della vitamina D endogena nell'immunoterapia allergene-specifica

40

Petrarca et al.

Orticaria cronica spontanea: differenze di sesso e genere hanno un ruolo?

42

Preis et al.



LOFARMA ACADEMY

Franco Frati

Quattro anni di Lofarma Academy

45

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

Il sistema immunitario è una rete sofisticata e complessa di cellule di vario tipo che a seconda della propria funzione si spostano in varie sedi come sangue, mucose od organi, rimanendo però costantemente interconnesse fra di loro grazie all'interazione con specifici recettori di particolari molecole (citochine) che forniscono loro le istruzioni su come reagire in determinate situazioni. La sua funzione è quella di mantenere l'organismo in uno stato di salute ottimale individuando e neutralizzando i vari agenti estranei (batteri, virus, allergeni...) con cui dovesse entrare in contatto. A volte però non tutto funziona al meglio e disfunzioni di questo sistema di controllo portano allo sviluppo di varie patologie. È questo il caso dell'esofagite eosinofila (EoE) ovvero delle allergie, quest'ultime causate da risposte immunitarie anomale ed eccessive nei confronti di sostanze di per sé innocue o comunque non tossiche come, per esempio, gli alimenti (food allergy).

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria cronica, immuno- o allergene-mediata, caratterizzata da sintomi clinici di disfunzione esofagea e istologicamente da un infiltrato di eosinofili a livello della mucosa esofagea, in risposta all'ingestione di alcuni allergeni presenti in determinati cibi e/o sostanza inalate. La rarità della patologia, unita a una ridotta coscienza dei pazienti della sintomatologia spesso concomitante con altri sintomi aspecifici, hanno reso difficile un suo riconoscimento come entità clinicamente distinta, che infatti è avvenuto solo in tempi recenti. Notevoli miglioramenti sono stati nel frattempo compiuti in particolare nei criteri diagnostici, e questo ha consentito di osservare che la sua prevalenza è in costante aumento.

Ne tratta in maniera esaustiva la Dottoressa Franceschini (SOSD Allergologia e Immunologia, Prato-Pistoia), sottolineando che la diagnosi di EoE si basa su una valutazione approfondita della storia clinica del paziente per evidenziare eventuali disturbi allergici, ovvero gastroesofagei. Da tenere in considerazione che molto spesso i pazienti affetti da questa patologia presentano anche altri disordini allergici, come la rinite allergica o la dermatite atopica. In caso di sospetto di EoE, per una diagnosi definitiva della stessa si deve procedere a una valutazione istologica del tessuto biptico esofageo, prelevato nel corso di una gastroscopia, che deve mettere in evidenza la presenza di una certa percentuale di eosinofili. Un ritardo nella diagnosi comporta dei rischi per il paziente: la EoE è una malattia infiammatoria cronica progressiva che può evolversi da una fase tipicamente infiammatoria a una forma fibrostenotica, decisamente più grave, caratterizzata da un'ostruzione del passaggio del bolo alimentare. L'autrice conclude soffermandosi sull'approccio terapeutico della EoE, che prevede diversi livelli di terapia, quali i farmaci inibitori della secrezione acida, ovvero ad azione anti-infiammatoria, per arrivare ai biologici, senza escludere l'approccio dietetico/nutrizionale basato su particolari diete di eliminazione.

Il numero prosegue con un contributo delle dottoresse Lucia Lo Scalzo e Stefania Arasi (Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma), che focalizzano la loro attenzione proprio sull'allergia alimentare IgE-mediata (AA). Questa malattia rappresenta ormai un importante problema di salute pubblica in grado di incidere negativamente sulla qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti, siano essi in età pediatrica che adulti,

se non quando causa di eventi fatali. Le autrici sottolineano l'importanza di eseguire un'anamnesi approfondita e accurata dei casi per individuare l'alimento sospettato della reazione, per poi procedere a una conferma tramite una ricerca nel siero mediante test in vitro di IgE specifiche (sIgE) o in vivo (prick), e laddove necessario, tramite l'esecuzione di un test di provocazione orale. Una volta individuato l'alimento offendente e valutato il livello di gravità dell'AA è fondamentale una corretta gestione della stessa, che deve coinvolgere paziente e relativa famiglia con l'obiettivo di ridurre l'ansia dei pazienti legata al rischio di andare incontro ad altre future reazioni allergiche, e promuovere negli stessi un senso di controllo della propria condizione. Questo deve avvenire grazie a una adeguata educazione terapeutica da parte dell'allergologo che consenta al paziente di evitare il rischio di eventuali episodi futuri e, nel caso, come riconoscerli e gestirli con tempestività. L'articolo continua poi con una panoramica sulle strategie terapeutiche. Oltre all'approccio classico della gestione delle AA basato sull'evitamento rigoroso degli alimenti offendenti e formazione sull'uso dei farmaci di emergenza in caso di reazione anafilattica, vengono ricordati i diversi approcci terapeutici; essi possono basarsi sull'impiego di estratti specifici somministrati per via orale (OIT) ovvero sublinguale (SLIT) e più recentemente su farmaci biologici come l'omalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE. Le autrici concludono infine il loro contributo auspicando che in futuro si possano individuare biomarcatori per monitorare lo stato allergico o supportare la previsione dell'evoluzione naturale della malattia naturale e la sua prognosi.

Come ricordato all'inizio dell'Editoriale, le citochine costituiscono degli elementi fondamentali del sistema immunitario, rappresentando le cosiddette "molecular words", mediante le quali le cellule immunocompetenti comunicano tra loro per indurre specifiche reazioni. In questo numero le autrici (dottorresse Viviana Valeri, Silvia Tonon e Barbara Frossi, Università degli Studi di Udine, Dipartimento di Medicina (DMED)), hanno concentrato la loro attenzione sulla linfopoietina timica stromale (TSLP), una delle citochine di origine epiteliale che fa parte delle cosiddette allarmine, la cui espressione e rilascio sono incrementati in risposta a lesioni o insulti immunologici. Numerosi sono i target cellulari di TSLP e la loro attivazione determina la produzione di altre citochine, con conseguente sviluppo di una infiammazione di tipo T2. Quest'ultimo aspetto spiega la rilevanza di TSLP nel contesto delle patologie allergiche di tipo cronico, ossia dove vi è un continuo mantenimento di questo stato infiammatorio. Come sottolineato dalle autrici, questa citochina è implicata in un ampio spettro di patologie ma un crescente interesse si è sviluppato in particolare sul ruolo che la TSLP prodotta dall'epitelio polmonare potrebbe svolgere nell'iniziare e mantenere processi patogenetici alla base dell'asma grave. Da rilevare che TSLP rappresenta anche un potenziale target terapeutico, e in conclusione dell'articolo le autrici riportano i dati ottenuti con un farmaco biologico, tezepelumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce il legame di TSLP al suo recettore.

*Auguro una buona lettura e colgo l'occasione per augurare
Buone Feste a tutti.*



Update: esofagite eosinofila

Dott.ssa Laura Franceschini

*SOSD Allergologia e Immunologia,
Prato-Pistoia
USL Toscana Centro*

1. Epidemiologia

L'esofagite eosinofila (EoE) è una patologia infiammatoria cronica dell'esofago, caratterizzata da uno spettro di manifestazioni cliniche che variano in base all'età e all'evoluzione in senso fibrostenotico del processo infiammatorio (1-6). Sebbene possa colpire persone di tutte le età, tende ad avere un andamento bimodale, con tassi di incidenza più elevati nella popolazione di età compresa tra 5 e 14 anni e tra i 20 e i 45 anni, e una prevalenza maggiore nei climi freddi (7). La probabilità di contrarre la malattia è 3-4 volte maggiore nel genere maschile rispetto a quello femminile (1). È inoltre comune una storia familiare o personale di altre patologie che con l'EoE condividono lo stesso pattern infiammatorio, definito di tipo 2, come rinite allergica, asma bronchiale, rinosinusite cronica con poliposi nasale, dermatite atopica, allergia alimentare (8-10). Un rischio aumentato di 64 volte nei fratelli suggerisce l'ereditarietà della condizione (11).

La maggior parte delle stime di incidenza e prevalenza dell'EoE derivano

da studi epidemiologici condotti su popolazioni prevalentemente di etnia caucasica (7, 12, 13). Il Nord America e l'Europa presentano l'incidenza (5-20 nuovi casi ogni 100.000 abitanti all'anno) e la prevalenza (9,5-58,9 adulti ogni 100.000 abitanti) più elevate (12-15). Inoltre, evidenze epidemiologiche indicano un progressivo incremento di incidenza e prevalenza della patologia (16, 17), legato solo in parte alle più recenti acquisizioni sulla malattia, all'evoluzione dei criteri diagnostici, all'effettuazione di più prelievi biotici in corso di endoscopia del tratto digestivo superiore, e alla maggiore attenzione circa una sua possibile presenza soprattutto in soggetti con altre patologie caratterizzate da infiammazione di tipo 2 (7, 12-19).

2. Patogenesi

Dall'identificazione dell'EoE come malattia clinicamente distinta, avvenuta nei primi anni '90, la comprensione della fisiopatologia della malattia ha fatto significativi passi in avanti.

La sua patogenesi può essere ad oggi ritenuta multifattoriale, e deriva dall'inte-

razione complessa, ancora in gran parte non definita, tra genetica, ambiente, stimoli allergenici e risposta del sistema immunitario. La perdita di integrità della barriera epiteliale (11, 20, 21), tipica di tutte le patologie caratterizzate da infiammazione di tipo 2, sembra essere un fattore determinante anche per l'insorgere dei meccanismi infiammatori che sono alla base della patogenesi dell'EoE (3, 22): la ridotta espressione di componenti delle tight junction e di desmogleina-1, causa di perdita di integrità epiteliale, è stata, infatti, evidenziata in soggetti affetti da EoE (23), in cui esiste una predisposizione genetica ai difetti di tale integrità che coinvolge mutazioni a carico di geni che codificano per fillagrina, calpaina 12, inibitori delle serinproteasi tipo Kallikrein, e il complesso di differenziazione epidermica. Il corrispettivo istologico di tale alterazione/perdita di integrità di barriera comprende spazi interepiteliali dilatati, iperplasia delle cellule basali, diminuzione dei desmosomi, e una profonda perdita di differenziazione del tessuto esofageo (24). A seguito della compromissione della



SOMMARIO

Acronimi

- ECM proteine della matrice extracellulare
- EMT transizione epitelio-mesenchimale
- EoE Esofagite Eosinofila
- FLIP functional lumen imaging probe
- IPP inibitori della pompa protonica
- TGF- β fattore di crescita trasformante β

L'esofagite eosinofila è una malattia infiammatoria cronica progressiva immuno-mediata dell'esofago associata a infiammazione di tipo 2, caratterizzata clinicamente da sintomi di disfunzione esofagea e istologicamente da infiltrazione eosinofila della mucosa esofagea. La crescente comprensione della patologia, fin dalla sua prima identificazione circa 30 anni fa, si è tradotta in approcci diagnostici e terapeutici innovativi capaci di modificare il decorso naturale della malattia. I meccanismi alla base dello sviluppo e della progressione della patologia sono influenzati da diversi fattori, come genetica, età, comorbidità di tipo 2 ed esposizione ad allergeni e agenti irritanti. Negli adulti i sintomi più caratteristici sono rappresentati dalla disfagia ricorrente e dal bolo alimentare impattato, che possono essere mascherati da comportamenti di compensazione, mentre in età pediatrica prevalgono rifiuto dei cibi a consistenza maggiore, dolore addominale, vomito, e sovente ritardo di accrescimento. La diagnosi di esofagite eosinofila si basa sull'anamnesi clinica e sul riscontro istologico di infiltrazione eosinofila della mucosa esofagea nelle biopsie effettuate durante l'endoscopia.

Il trattamento di prima linea prevede l'utilizzo di farmaci o diete di eliminazione anche in combinazione tra loro, mentre la dilatazione esofagea è necessaria nelle forme fibrostenotiche per affrontare e prevenire episodi di bolo alimentare impattato. In considerazione del crescente interesse intorno a questa patologia in costante aumento e della disponibilità di nuovi approcci terapeutici, discutiamo qui alcune recenti evidenze scientifiche riguardanti fisiopatologia, diagnosi e trattamento dell'esofagite eosinofila, e le raccomandazioni sulla sua gestione basate sulle attuali linee guida.

funzione di barriera, i fattori ambientali, inclusi microbi e loro prodotti (pattern molecolari associati ai patogeni - PAMPs), allergeni e/o agenti irritanti, possono indurre risposte immunitarie attivando direttamente le cellule epiteliali, ad esempio, attraverso recettori di riconoscimento dei pattern (PRR), con conseguente produzione e rilascio di peptidi antibatterici e citochine. A loro volta le citochine epiteliali, come la linfopoietina dello stroma timico (TSLP), IL-25 e IL-33, attivano le cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) e promuovono la differenziazione delle cellule T-helper di tipo 2 (Th2). Th2 e le ILC2 producono citochine di tipo 2, in particolare IL-4, IL-5 e IL-13, e favoriscono la presenza di altri mediatori infiammatori, orchestrando e amplificando la risposta infiammatoria tramite il reclutamento di cellule effettrici (eosinofili, basofili e mastociti) e la produzione di IgE. Mastociti ed eosinofili propagano, inoltre, il processo flogistico attraverso la produzione di citochine e mediatori infiammatori (come PGD₂, leucotrieni, enzimi granulari), portando all'attivazione delle cellule immunitarie e ai cambiamenti epiteliali che ulteriormente compromettono la funzione di barriera dell'epitelio esofageo. Si sviluppa così un'infiammazione cronica che stimola il rimodellamento del tessuto in senso fibrotico attraverso il fattore di crescita trasformante β (TGF- β), la stimolazione dei fibroblasti e la modulazione di mediatori pro e anti-fibrotici come, rispettivamente, trombospodina-1 e tetraspanina-12. TGF- β promuove, infatti, il rimodellamento esofageo inducendo l'attivazione

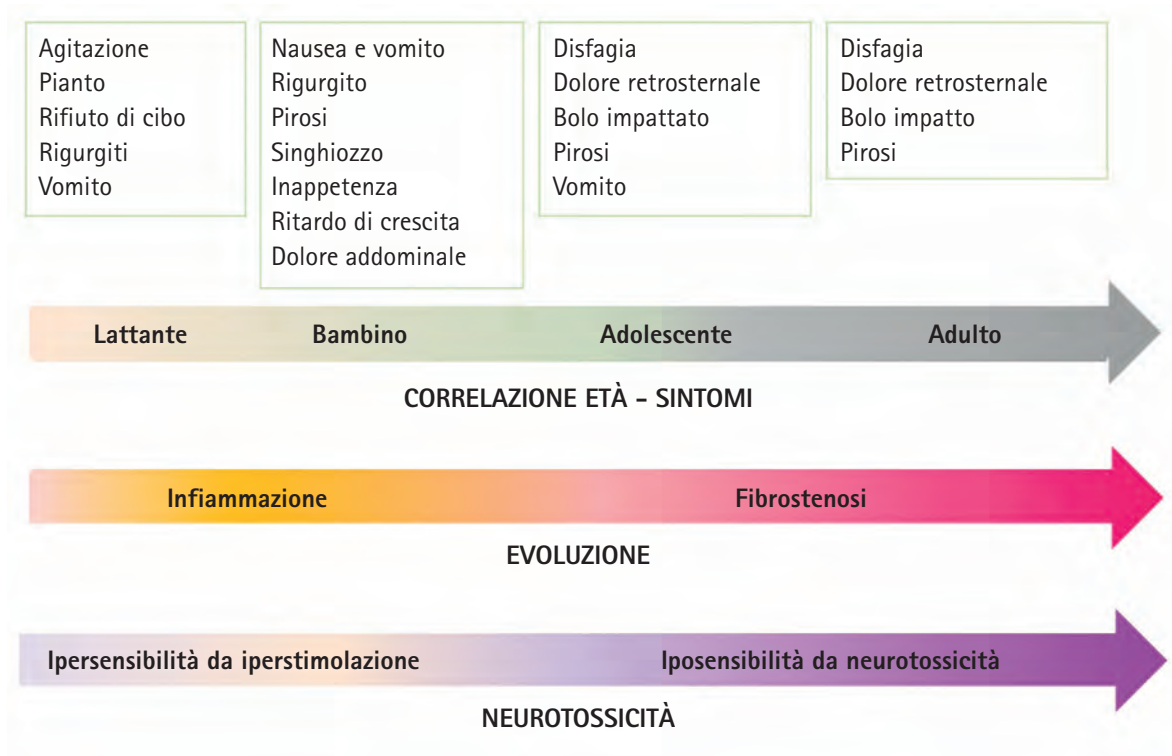
dei fibroblasti e la secrezione di proteine della matrice extracellulare (ECM) (come collagene e fibronectina), oltre alla proliferazione, ipertrofia e contrattilità delle cellule della muscolatura liscia.

TGF- β promuove anche la transizione epitelio-mesenchimale (EMT), durante la quale le cellule epiteliali acquisiscono caratteristiche di miofibroblasti perdendone alcune proprie delle cellule



Figura 1

Evoluzione temporale delle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche dell'esofagite eosinofila



epiteliali, consentendo loro di partecipare alla sintesi e alla deposizione della ECM. Il trattamento di pazienti adulti affetti da EoE con un anticorpo monoclonale anti-IL-13, infatti, riduce significativamente i marcatori dell'EMT nel tessuto esofageo, sottolineando il ruolo centrale di IL-13 nell'evoluzione fibrostenotica e nel rimodellamento esofageo proprio della patologia (24).

Inoltre, nell'EoE come in altre patologie con infiammazione di tipo 2, esiste un complesso dialogo tra sistema immunitario e sistema nervoso che si

esplica attraverso il rilascio, l'azione e la modulazione anche di alcuni neurotrasmettitori. Le alterazioni della motilità esofagea potrebbero essere, pertanto, il risultato non soltanto del rimodellamento dell'organo, ma anche di una disfunzione neuromuscolare esofagea indotta dall'eosinofilia e dal milieu citochinico. Di conseguenza, anche la differente presentazione clinica età-dipendente tipica della malattia potrebbe essere espressione non solo dell'evoluzione da una fase tipicamente infiammatoria a una fibrostenotica, ma anche di una disfunzione

neuronale sensoriale immuno-mediata, la quale evolve da un quadro di ipersensibilità indotta da iperstimolazione verso un quadro di iposensibilità per neurotossicità (Figura 1).

Nel corso dell'ultimo decennio si sono, inoltre, accumulate evidenze circa un possibile coinvolgimento della sottoclasse di anticorpi IgG4 nella patogenesi della malattia: depositi di IgG4 sono stati riscontrati nel tessuto esofageo dei pazienti con EoE, così come è stata evidenziata la presenza di elevati livelli sierici di IgG4 totali e specifiche per ali-



menti (25, 26, 27). Tuttavia, sono stati descritti casi di EoE anche in pazienti con deficit assoluto di IgG4 (28), pertanto il ruolo esatto delle IgG4 nella patogenesi della patologia deve ancora essere completamente chiarito (25, 29). Un recente studio ha, infine, suggerito anche un possibile ruolo di IL-18, regolata dal sistema NOD-like receptor protein 3/caspasi-1 nella patogenesi dell'EoE, con la conseguente prospettiva terapeutica di poter utilizzare inibitori selettivi di caspasi-1 come Belnacasán, una small molecule che viene somministrata per via orale, nel trattamento della patologia (30).

3. Manifestazioni cliniche

In età adulta, la disfagia è il sintomo più comune dell'EoE (1-3), che può portare al completo arresto del bolo alimentare lungo il tratto esofageo (6, 31). I pazienti possono manifestare, inoltre, dolore retrosternale, pirosi gastrica o epigastria, che possono rendere difficile la diagnosi differenziale con la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) (32). In età pediatrica, invece, sono presenti altri sintomi come dolore addominale, reflusso, riduzione dell'appetito, tosse cronica, ritardo della crescita o vomito (33). Secondo alcune evidenze, i pazienti possono anche presentare una certa variabilità stagionale dei sintomi, con intensità che solitamente è minore durante i mesi invernali (34), e in tali casi l'EoE viene diagnosticata più spesso nella stagione primaverile-estiva, a conferma del ruolo degli aeroallergeni come trigger della patologia (34, 35). Inoltre, i pazienti che sviluppano sintomi di

EoE in giovane età, e che presentano comorbidità allergiche, hanno maggiori probabilità di sperimentare la cosiddetta "risposta immediata dell'esofago indotta da alimenti" (FIRE), manifestazione clinica caratterizzata dalla rapida comparsa di intensi dolori descritti come "bruciore, soffocamento o pressione" dopo aver consumato specifici cibi o bevande. La patogenesi della sindrome FIRE non è stata ancora chiarita, ma è improbabile che sia legata a un meccanismo di tipo IgE-mediato (36, 37).

Per un corretto inquadramento della patologia, inoltre, occorre ricordare che la maggior parte dei pazienti (75%) presenta almeno una comorbidità di tipo 2, come allergia alimentare, dermatite atopica, rinite allergica, asma bronchiale e rinosinusite cronica con poliposi nasale (8-10).

Dato il forte impatto delle manifestazioni cliniche sulla qualità della vita, nei pazienti con EoE sono comuni comportamenti alimentari adattivi legati ai pasti, che possono ridurre, fino a minimizzare, frequenza e intensità della sintomatologia, come l'ingestione di grandi quantità di liquidi per facilitare la deglutizione, frammentazione minuziosa del cibo fino anche a consistenza semisolida, masticazione prolungata con allungamento della durata dei pasti ed evitamento dei cibi a maggiore consistenza, così come di farmaci in formulazioni farmaceutiche solide (come capsule, compresse, etc...). Una serie di 6 domande individuate dall'acronimo inglese IMPACT può risultare particolarmente utile nel momento in cui si raccoglie l'anamnesi (3), per facilitare l'individuazione del-

la patologia anche in presenza di tali comportamenti di compenso. Del resto, nonostante la crescente attenzione posta sull'EoE dalla sua prima caratterizzazione, ancora oggi il ritardo diagnostico rappresenta una delle problematiche più importanti correlate alla patologia, tanto che non raramente i sintomi possono essere presenti fino a 10 anni prima che venga posta la diagnosi, aumentando così il rischio di una evoluzione in senso fibrostenotico (5).

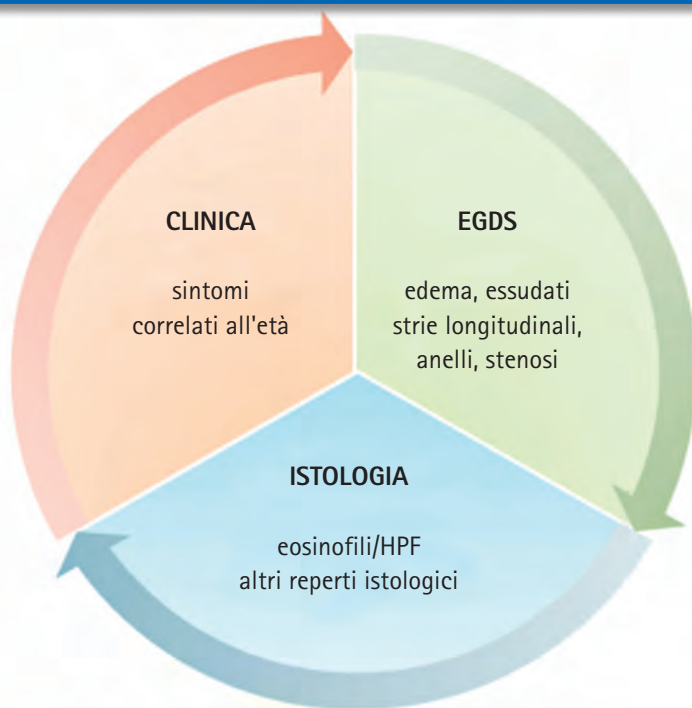
4. Diagnosi

La diagnosi di EoE si basa sia sull'anamnesi clinica di disfunzione esofagea che sul riscontro istologico su biopsie esofagee di una predominante infiltrazione eosinofila della mucosa, che deve essere uguale o maggiore di 15 eosinofili per campo microscopico ad alto ingrandimento con o senza formazione di microascessi eosinofili (1-4, 6). Di conseguenza, il gold standard per la diagnosi e il follow-up della EoE rimane la valutazione istopatologica del numero di eosinofili intraepiteliali nei campioni biopici. Tuttavia, possono essere presenti, seppur non patognomoniche, ulteriori specifiche alterazioni istologiche della mucosa esofagea, come cambiamenti nella morfologia delle cellule epiteliali, iperplasia della zona basale, presenza di spazi intercellulari dilatati e fibrosi della lamina propria (38). L'aspetto dell'esofago all'endoscopia, invece, può variare sensibilmente e non rientra tra i criteri diagnostici (1, 31). Le caratteristiche endoscopiche tipiche dell'EoE includono solchi lineari, anelli esofagei, placche bianche, essudati e stenosi esofagea (39).



Figura 2

Caratteristiche cliniche, endoscopiche e istologiche dell'esofagite eosinofila



EGDS: esofagogastroduodenoscopia HPF: high-power field (campo ad alto ingrandimento)

Tali anomalie possono essere, tuttavia, molto sfumate e un numero non trascurabile di pazienti con malattia attiva può avere un esofago di aspetto normale all'endoscopia (Figura 2).

Pertanto, nel sospetto di EoE, le biopsie in corso di endoscopia del tratto digestivo superiore dovrebbero essere effettuate anche in assenza di evidenti alterazioni macroscopiche dell'esofago (1, 31). Considerato l'aspetto endoscopico e istologico variabile dell'EoE, è necessario effettuare almeno 2 prelievi biotici a livello dell'esofago prossimale, medio

e distale (1, 4, 31). Diversi studi hanno dimostrato che la sensibilità diagnostica aumenta con un numero maggiore di biopsie effettuate (31).

La mancata risposta clinica al trattamento con inibitori della pompa protonica (IPP) non è più criterio diagnostico per EoE a partire dal 2018 (2). Le linee guida Britanniche del 2022 suggeriscono di interrompere la terapia con IPP almeno 3 settimane prima dell'endoscopia per evitare di mascherare la presenza della patologia (6), mentre altre linee guida non forniscono tale raccomandazione

(2, 4, 31). Infine, occorre ricordare che per poter poi porre diagnosi di EoE è necessario escludere altre potenziali cause di eosinofilia esofagea (1, 2, 4).

5. Gestione della patologia

Le attuali linee guida raccomandano il trattamento farmacologico o dietetico (4, 6, 31, 40, 41), mentre la dilatazione può essere necessaria per gestire il restringimento esofageo dovuto alle stenosi e, in alcuni casi, viene eseguita a scopo profilattico per prevenire l'ostruzione esofagea. Ad oggi, nessuno studio randomizzato e controllato di confronto diretto dei vari approcci terapeutici ha stabilito la superiorità di un trattamento rispetto all'altro. Piccoli studi retrospettivi che combinano dieta di eliminazione e terapia farmacologica hanno mostrato benefici sia nei soggetti adulti che in quelli pediatrici (6). Nonostante le evidenze di bassa qualità, vi è un generale consenso nel valutare la possibilità di combinare trattamenti farmacologici e dietetici nei pazienti con risposta limitata al singolo approccio terapeutico (6, 42).

Secondo la maggior parte delle linee guida (4, 6, 31, 40, 41), la costante condivisione delle opzioni di trattamento con le preferenze e le aspettative del paziente (shared decision making) migliora la qualità di vita del paziente stesso, riducendone il senso di frustrazione e aumentandone l'aderenza alla terapia (3, 4, 6, 40, 42). Una volta raggiunta la remissione, l'attuale raccomandazione è di continuare il trattamento in atto, purché questo continui a rimanere accettabile per il paziente (3, 6, 23, 42).

5.1 Terapia farmacologica



L'approccio farmacologico rappresenta frequentemente il trattamento di prima linea.

Gli IPP sono in molti casi raccomandati come primo trattamento (1, 2, 4, 6, 23, 34), in quanto sono facili da usare, economici e hanno relativamente pochi effetti avversi (1, 2, 4, 6, 31, 40). In una revisione sistematica della letteratura del 2020, l'assunzione di IPP due volte al giorno ha indotto una remissione istologica nell'arco di 4-12 settimane nel 41,7% dei pazienti, rispetto al 13,3% di quelli trattati con placebo (40, 41). Le meta-analisi hanno, comunque, tendenzialmente classificato le prove a favore dell'uso degli IPP come di qualità bassa, poiché più di due terzi degli studi erano stati condotti su casistiche limitate o erano di tipo retrospettivo (43, 44). I corticosteroidi topici possono essere utilizzati nei pazienti che non rispondono agli IPP o come terapia di prima linea, soprattutto in pazienti con malattia aggressiva (1, 2, 6, 40-41). Recenti evidenze indicano come i corticosteroidi topici siano in grado di dare remissione istologica ed endoscopica, non risultando, tuttavia, nel complesso superiori agli IPP (2, 4, 44-48). Nessuna formulazione si è dimostrata superiore alle altre nei pochi confronti diretti valutabili (3, 41, 44, 45). I corticosteroidi topici sono stati per lungo tempo disponibili come fluticasone propionato e budesonide deglutiti, anziché ispirati tramite erogatori utilizzati per il trattamento dell'asma o come formulazioni orali topiche (budesonide viscosa), e più recentemente come budesonide in compresse orodispersibili. L'unica formula-

zione approvata in Italia, al momento, solo per adulti affetti da EoE, è la budesonide in compresse orodispersibili, disponibile in due dosaggi da 0,5 e 1 mg. L'effetto avverso più comune, in corso di trattamento con corticosteroidi topici, è rappresentato dalla candidosi orale, che può comparire in circa il 5% dei pazienti (49).

I farmaci biologici in grado di bloccare le citochine e altri fattori chiave dell'infiammazione di tipo 2 hanno dato risultati contrastanti nel trattamento dell'EoE (3, 50, 51). Nel maggio 2022, dupilumab (anticorpo umano monoclonale anti-IL-4/IL-13) è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento dell'esofagite eosinofila in pazienti di età superiore ai 12 anni e di almeno 40 kg di peso corporeo, al dosaggio di 300 mg/settimana. Più recentemente, il dupilumab è stato approvato anche in età pediatrica per il trattamento di bambini di età superiore a un anno e di almeno 15 kg di peso corporeo, con dosaggi differenziati in base al peso. L'Agenzia Europea (EMA) e quella Italiana del Farmaco (AIFA) hanno approvato, per il momento, l'impiego di dupilumab in adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni. L'approvazione si è basata su uno studio randomizzato e controllato che ha confrontato dupilumab (300 mg a settimana) con placebo (50, 51), dimostrando un miglioramento istologico, endoscopico e dei sintomi a 24 settimane di trattamento (50). È importante sottolineare che, nell'estensione a 52 settimane dello studio sopra citato, il regime di 300 mg ogni due settima-

ne, di solito adottato per trattare altre patologie con infiammazione di tipo 2, non è risultato efficace nell'EoE. L'indicazione di dupilumab per EoE è, infatti, andata ad aggiungersi a quelle per altre patologie di tipo 2, come la dermatite atopica, l'asma severo e la rinosinusite cronica con poliposi nasale (50). La terapia biologica con dupilumab, pertanto, potrebbe essere presa in considerazione come terapia di scelta nel caso in cui eventualmente coesistono altre patologie infiammatorie di tipo 2 (52), oltre che, ovviamente, in caso di malattia refrattaria ad altri trattamenti o in presenza di effetti avversi e/o scarsa tolleranza alle altre terapie di prima linea. Al momento, vi è, comunque, ancora discussione aperta circa il posizionamento di dupilumab in una flow chart del trattamento dell'EoE, che tenga conto sia di aspetti di farmacoeconomia sia delle sua potenzialità nel prevenire e/o rallentare il rimodellamento esofageo, e quindi l'evoluzione fibrostenotica della malattia.

Altri farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'asma grave eosinofilo e in altre patologie con infiammazione di tipo 2, come mepolizumab, benralizumab e omalizumab, non hanno mostrato benefici nel trattamento dell'EoE (6, 40, 41), così come parziali sono stati i risultati ottenuti con lirenrelimab, un anticorpo monoclonale rivolto contro SIGLEC-8. Per lo più, questi trattamenti si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'infiltrazione eosinofila, senza, peraltro, determinare un significativo miglioramento clinico, dato che impone quanto meno una



riflessione circa l'effettivo ruolo degli eosinofili nella patogenesi dell'EoE. Al momento sono in corso trials per valutare la sicurezza ed efficacia, in pazienti con EoE, di altri anticorpi monoclonali come CALY-002, un anti-IL-15, e barzolvolimab, un anticorpo monoclonale umanizzato che lega specificamente il recettore della tirosin-chinasi KIT e inibisce fortemente la sua attività, necessaria per la funzione e la sopravvivenza dei mastociti. Altri trattamenti, inclusi corticosteroidi sistemici, antagonisti dei recettori dei leucotrieni e cromoni, non hanno dimostrato efficacia in diversi studi e pertanto non sono raccomandati per il trattamento dell'esofagite eosinofila (4, 6, 40-42).

5.2 Interventi dietetici

La dieta elementare, basata sull'utilizzo di sostitutivi liquidi del pasto a base di aminoacidi, trigliceridi a catena corta e maltodestrine combinati con vitamine, minerali ed elettroliti, ha successo nell'indurre la remissione dell'EoE, ma il grado di aderenza a questo tipo di dieta risulta estremamente basso soprattutto negli adulti (53) e pertanto viene riservata a pazienti, principalmente pediatrici, altrimenti refrattari al trattamento (4, 6).

Le diete basate sul risultato dei test allergologici cutanei e sulla ricerca delle IgE specifiche, invece, hanno dimostrato una bassa efficacia nel raggiungere la remissione istologica quando proseguite per 2-12 settimane (54). Infine, altra opzione terapeutica sono le diete di eliminazione empirica, che evitano i gruppi alimentari più frequen-

te responsabili di allergia alimentare. La dieta di eliminazione di 6 alimenti prevede l'eliminazione di latte e latticini, grano, soia, frutta secca in guscio, prodotti ittici e uova. Una revisione sistematica di 10 studi osservazionali, che hanno confrontato un ciclo di 6 settimane di dieta con eliminazione di 6 alimenti rispetto al placebo, ha riportato un'efficacia del 68% rispetto al 13% (40, 41).

Eliminare 6 gruppi alimentari è, comunque, estremamente impegnativo per il paziente, in quanto influisce

negativamente sulla qualità della vita e può causare carenze nutrizionali (6, 53); pertanto, il supporto di un nutrizionista esperto è necessario quando questo approccio dietetico viene utilizzato nel trattamento dell'EoE. La dieta di eliminazione dei 4 alimenti prevede l'esclusione di latte e latticini, grano, uova e soia, mentre quella di eliminazione dei 2 alimenti prevede l'esclusione di latte vaccino e grano (53). Recentemente, uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, ha confrontato la dieta con eliminazione di 1



Figura 3

Principali obiettivi del follow-up nell'esofagite eosinofila





alimento (latte e derivati) con la dieta con eliminazione di 6 alimenti, dimostrando una remissione endoscopica, sintomatica e istologica simile (55).

5.3 Dilatazione

La dilatazione endoscopica può essere utilizzata per trattare le stenosi e il restringimento esofageo, riducendo il rischio di futuri episodi di bolo alimentare impattato, in particolare nei pazienti in cui il trattamento farmacologico o dietetico ha fallito. Ai pazienti con occlusioni alimentari ricorrenti e un esofago di calibro ristretto all'endoscopia deve essere proposta la dilatazione per ridurre il rischio di ostruzione da bolo alimentare (31). La dilatazione allevia i sintomi ostruttivi, ma non tratta l'infiammazione sottostante; pertanto, dovrebbe essere sempre abbinata agli altri approcci terapeutici (3, 31, 42). In uno studio su pazienti che necessitavano di dilatazione, nel 65% dei pazienti che effettuava contemporaneamente trattamento farmacologico o dietetico si evidenziava una ridotta necessità di ripetere nuove dilatazioni a distanza di 2 anni (31).

5.4 Gestione dell'ostruzione esofagea acuta

La risoluzione dell'ostruzione esofagea acuta causata da bolo alimentare può essere, talvolta, ottenuta utilizzando trattamenti non invasivi, come l'ingestione di bevande gassate (56). Se l'ostruzione acuta non va incontro ad autorisoluzione, il paziente deve essere sottoposto a un'endoscopia in regime di emergenza per effettuare la frantumazione del bolo

e consentirne la progressione nello stomaco. L'esecuzione della radiografia del torace prima dell'endoscopia, storicamente consigliata per escludere una perforazione esofagea, non è raccomandata dalle attuali linee guida a causa dell'elevato tasso di falsi negativi (57).

Una volta risolta l'ostruzione alimentare i pazienti devono, poi, essere sottoposti a endoscopia ambulatoriale in elezione, in quanto la sua mancata effettuazione e l'assenza di follow-up aumentano fortemente il rischio di nuovi episodi di bolo alimentare impattato (7).

5.5 Follow-up del paziente

I sintomi del paziente e i risultati endoscopici e istologici non sempre sono correlati tra loro (31, 42). Dopo l'inizio del trattamento, i pazienti devono essere sottoposti, dopo 8-12 settimane, a follow-up clinico ed endoscopico con biopsie, per una valutazione complessiva dell'entità della remissione di malattia (42, 58). Il follow-up clinico ed endoscopico di routine dovrebbe poi proseguire una volta raggiunta la remissione, ma il timing ideale rimane da definire (6, 31, 42). Le linee guida indicano di proseguire con un trattamento di mantenimento al fine di evitare ricadute cliniche e/o istologiche conseguenti l'interruzione della terapia stessa (4, 6, 31, 42, 58). L'indice di gravità dell'esofagite eosinofila (I-SEE) è attualmente in fase di validazione con l'intento che un unico strumento possa consentire ai medici di stratificare il rischio e di monitorare nel tempo l'andamento della malattia e la risposta al trattamento (59). Il processo decisio-

nale condiviso tra medico e paziente rimane, comunque, essenziale per mitigare l'impatto sulla qualità della vita sia da parte della malattia che del suo trattamento (6, 8, 32) (Figura 3).

Recentemente, inoltre, è stata proposta una classificazione della funzionalità esofagea, basata sui dati acquisiti mediante functional lumen imaging probe (FLIP), metodica endoscopica basata sulla planimetria a impedenza, in grado di evidenziare restringimenti esofagei di natura funzionale, cicatriziale o infiammatoria (42). Tramite tale metodica è possibile definire uno spettro di gravità dell'EoE da forme a prevalente componente infiammatoria verso forme più avanzate, in cui prevalgono gli aspetti fibrostenotici, indicando così la possibilità di utilizzare la FLIP per la scelta dell'approccio terapeutico più opportuno in base allo stato evolutivo della malattia (60).

6. Conclusioni

L'EoE è una malattia cronica con un'incidenza e una prevalenza in aumento. La condizione influisce sulla qualità della vita dei pazienti, e può portare a fibrosi e stenosi esofagee. La diagnosi precoce e il trattamento con interventi farmacologici e dietetici possono, se iniziati in una fase di malattia in cui prevale ancora l'aspetto flogistico, determinare un rallentamento dell'evoluzione della malattia verso la fibrostenosi e ridurre la necessità di intervenire con dilatazioni. Un processo decisionale condiviso è essenziale per il successo a lungo termine della cura dell'esofagite eosinofila.



Bibliografia

1. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155:1022-33.e10.
3. Hirano I, Furuta GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158:840-51.
4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:335-58.
5. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145:1230-6.e1-2.
6. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71:1459-87.
7. Arias Á, Lucendo AJ. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14:1069-82.
8. Leigh LY, Spergel JM. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:65-72.e1.
9. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, et al. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1528-33.
10. Van Rhijn BD, Bredenoord AJ. Management of eosinophilic esophagitis based on pathophysiological evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:659-68.
11. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154:333-45.
12. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:589-96.e1.
13. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;176:319-32.e3.
14. Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJP, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:47-52.e5.
15. Ally MR, Maydonovitch CL, Betteridge JD, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a United States military health-care population. *Dis Esophagus*. 2015;28:505-11.
16. Syed AAN, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:950-8.
17. Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continuously in adults and children in Central Spain: a 12-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2019;51:55-62.
18. Hruz P, Bussmann C, Heer P, et al. Escalating epidemiology of eosinophilic esophagitis: 21 years of prospective population-based documentation in Olten County. *Gastroenterology*. 2011;140(Suppl 1):S238-9.
19. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:662-70.
20. Straumann A, Bauer M, Fischer B, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH 2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:954-61.
21. Akdis, C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:739-75. doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7.
22. Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to therapeutic targets. *Front Physiol*. 2022;12:815842. doi:10.3389/fphys.2021.815842.
23. Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2014;7:718-729.



Bibliografia

24. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(1):28-39.
25. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology and its clinical implications. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2018;315:G879-G886. doi: 10.1152/ajpgi.00174.2018.
26. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147:602-609. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.
27. Schuyler AJ, Wilson JM, Tripathi A, et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;142:139-148.e112. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.049.
28. Franceschini L, Biviano I, Malaspina L, et al. Eosinophilic esophagitis despite isolated IgG4 deficiency: The still unsolved conundrum of pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(4):525-526. doi: 10.1016/j.anai.2023.07.006.
29. Appanna R, Gargano D, Caputo A, et al. Changes in mucosal IgG4+ and IL-10+ cell frequencies in adults with eosinophilic esophagitis on a two-food elimination diet. *Clin Immunol.* 2023;257:109853. doi: 10.1016/j.clim.2023.109853.
30. Yadavalli CS, Upparahalli VS, Kumar S, et al. Allergen-induced NLRP3/caspase1/IL-18 signaling initiate eosinophilic esophagitis and respective inhibitors protect disease pathogenesis. *Commun Biol.* 2023;6(1):763.
31. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96:576-92.e1.
32. Taft TH, Carlson DA, Simons M, et al. Esophageal hypervigilance and symptom-specific anxiety in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2021;161:1133-44.
33. Kumar S, Choi S, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: a primer for otolaryngologists. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145:373-80.
34. Wang FY, Gupta SK, Fitzgerald JF. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:451-3.
35. Jensen ET, Shah ND, Hoffman K, et al. Seasonal variation in detection of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:461-9.
36. Biedermann L, Holbreich M, Atkins D, et al. Food-induced immediate response of the esophagus-A newly identified syndrome in patients with eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2021;76(1):339-347.
37. Koken G, Ertoyl Karagol HI, Polat Terece S, et al. Food-induced immediate response of the esophagus in pediatric eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2023;78(12):3235-3240.
38. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2017;30(3):1-8.
39. Hirano I, Moi N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62(4):489-495.
40. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology.* 2020;158:1776-86.
41. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the joint Task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:424-40.
42. Leiman DA, Kamal AN, Otaki F, et al. Quality indicators for the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2023;118:1091-5.
43. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13-22.e1.
44. Lipka S, Kumar A, Miladinovic B, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness of topical steroids vs. PPIs for the treatment of the spectrum of eosinophilic oesophagitis.



Bibliografia

- Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:663-73.
45. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157:65-73.e5.
46. Lucendo AJ, Miehlke S, Schlag C, et al.; International EOS-1 Study Group. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157:74-86.e15.
47. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672-85.e5.
48. Alexander JA. Topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014;10:327-9.
49. Hsu S, Wood C, Pan Z, et al. Adrenal insufficiency in pediatric eosinophilic esophagitis patients treated with swallowed topical steroids. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2017;30:135-40. E127 Review CMAJ | February 5, 2024 | Volume 196 | Issue 4
50. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2022;387:2317-30. Review
51. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab safety and efficacy up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part A and C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREET Study. *Rev Fr Allergol.* 2022;62:372.
52. Franceschini L, Farsi A. Eosinophilic oesophagitis and type 2 inflammation multimorbidity: an opportunity for biologic treatment. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):787-788.
53. Chang JW, Kliewer K, Haller E, et al.; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1690-8.
54. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639-48.
55. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, et al. One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:408-21.
56. Baerends EP, Boeije T, Van Capelle A, et al. Cola therapy for oesophageal food bolus impactions a case series. *Afr J Emerg Med.* 2019;9:41-4.
57. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy.* 2016;48:489-96.
58. Von Arnim U, Biedermann L, Aceves SS, et al. Monitoring patients with eosinophilic esophagitis in routine clinical practice: international expert recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:2526-33.
59. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions. *Gastroenterology.* 2022;163:59-76.
60. Carlson DA, Hirano I, Gonsalves N, et al. A Physiomechanical Model of Esophageal Function in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2023;165(3):552-563.



Gestione dell'allergia alimentare: approccio corrente e prospettive future

Lucia Lo Scalzo^{1,2} & Stefania Arasi¹

¹Area di Ricerca Traslationale

in Specialità Pediatriche,

Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico

Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

²Dipartimento di Promozione della Salute,

Assistenza Materno-Infantile, Medicina Interna

e Specialità Mediche "G. D'Alessandro",

Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italia

Introduzione

L'allergia alimentare è classicamente definita come «una reazione avversa che si sviluppa per una risposta immune specifica e riproducibile all'esposizione a un determinato alimento» (1). Alcuni studi stimano un incremento negli ultimi decenni della frequenza delle allergie alimentari.

Una revisione sistematica pubblicata nel 2023 ha stimato che la prevalenza cumulativa e puntuale delle allergie alimentari auto-riferite in Europa è del 19,9% (IC 95% 16,6–23,3) e 13,1% (IC 95% 11,3–14,8), rispettivamente. La prevalenza puntuale basata, invece, su IgE specifiche (sIgE) è del 16,6% (IC 95% 12,3–20,8), su skin prick test (SPT) del 5,7% (IC 95% 3,9–7,4), e su positività del test di provocazione orale (TPO) dello 0,8% (IC 95% 0,5–0,9). Mentre la prevalenza in tutta la vita di allergie alimentari auto-riferite e positività al TPO si è solo leggermente modificata, la prevalenza puntuale delle allergie alimentari basata su quelle auto-riferite dai pazienti, sulla positività degli SPT e delle sIgE, è aumentata rispetto alle stime

precedenti. Questo potrebbe riflettere un aumento reale, un maggiore livello di consapevolezza, un aumento del numero di alimenti valutati, o un aumento del numero di studi provenienti da paesi con minori dati nella prima revisione; oppure ancora, essere influenzato dalla percezione del paziente, laddove la stima fosse basata sulla diagnosi riferita dal paziente (e non su TPO) (2). Similmente, a Melbourne (Australia), lo studio HealthNuts ha stimato su una coorte di 1420 bambini reclutati a 1 anno di età, con valutazioni ripetute all'età di 6 e 10 anni (es. questionario sui sintomi e sulla diagnosi medica delle condizioni allergiche (International Study of Asthma and Allergies in Children); SPT, test di funzionalità polmonare e TPO, quando indicato) una prevalenza dell'allergia alimentare dell'11,3% (IC 95% 9,6–13,4%) (3). L'allergia alimentare può avere un impatto negativo su pazienti e famiglie, inclusi effetti sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL), sulla nutrizione e sui costi individuali e sociali. Di conseguenza, un obiettivo rilevante nella gestione delle allergie alimentari

dovrebbe essere quello di aumentare l'autonomia dei pazienti e delle famiglie nel gestire il rischio di reazioni allergiche ad alimenti, ridurre l'ansia legata al cibo e raggiungere un senso di controllo sulla propria condizione.

Questa revisione si focalizza sulle conoscenze attuali e sulle prospettive future relative alla gestione dell'allergia alimentare IgE-mediata.

1. Clinica

La maggior parte delle allergie alimentari in età pediatrica sono IgE-mediate, sebbene esistano altri meccanismi immunologici che possano sottenderle (es. cellulose-mediate, che si manifestano principalmente con sintomi gastrointestinali) (4). Le reazioni IgE-mediate sono caratterizzate dall'insorgenza acuta dei sintomi, di solito entro due ore dall'esposizione o ingestione dell'alimento scatenante. L'AA può manifestarsi con un'ampia gamma di reazioni cliniche: segni e sintomi cutanei (es. orticaria-angioedema); gastrointestinali (es. prurito e bruciore orofaringeo, vomito, dolori addominali, diarrea); respi-



SOMMARIO

Acronimi

- AA allergia alimentare IgE-mediata
- AIT immunoterapia allergene-specifica
- APLV allergia alle proteine del latte vaccino
- EAACI Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica
- EPIT immunoterapia epicutanea
- FDA Food and Drug Administration
- HRQoL qualità della vita correlata alla salute
- OIT immunoterapia orale
- SLIT immunoterapia sublinguale
- sIgE IgE specifiche
- SPT skin prick test
- TPO test di provocazione orale

Il XXI secolo ha visto una propulsione significativa nella ricerca nell'ambito delle allergie alimentari IgE-mediate (AA), portando a cambiamenti concreti nell'approccio clinico. L'immunoterapia allergene-specifica è stata raccomandata per la prima volta nel 2018 nella pratica clinica; parimenti, a febbraio 2024 l'omalizumab è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per le AA dal primo anno di vita. Ulteriori metodi di trattamento hanno mostrato dati promettenti, come nel caso dell'immunoterapia epicutanea. Ulteriori opzioni di trattamento per le AA sono attualmente in valutazione preclinica o clinica iniziale, come vaccini, vari biologici e alimenti ipoallergenici. Sforzi sono stati dedicati alla stratificazione del rischio delle AA e alla standardizzazione della valutazione della loro gravità. Nei prossimi anni, si auspica che saranno disponibili strategie capaci di modificare/curare/prevenire le AA. L'identificazione di bio-marcatori affidabili e l'uniformazione delle definizioni e degli approcci di misurazione, insieme alla condivisione delle decisioni con pazienti e famiglie, saranno cruciali per lo sviluppo di cure personalizzate e per ridurre il significativo carico delle AA.

allergiche dipende da molti fattori, oltre alla reattività individuale, quali: quantità dell'allergene ingerito, co-ingestione di più allergeni alimentari, svuotamento gastrico, tipo di preparazione dell'alimento (fresco o naturale, cotto o sottoposto ad altri trattamenti). La reattività individuale può essere a sua volta influenzata da molti fattori: età, esercizio fisico, assunzione di farmaci (es. FANS, antiacidi), infezioni, stress e, nelle donne, il ciclo mestruale (5).

Una corretta gestione delle AA richiede una precisa valutazione preliminare della gravità sia dell'AA nel suo complesso che di eventuali future reazioni allergiche per garantire decisioni personalizzate ed economicamente efficaci.

Nel 2023 è stata pubblicata una consensus internazionale riguardo a un sistema di punteggio standardizzato per l'allergia alimentare nei bambini e negli adulti. Il punteggio DEFASE (DEFinition of Food Allergy SEverity), rappresenta la prima classificazione completa della gravità dell'allergia alimentare che considera non solo la gravità di una singola reazione, ma l'intero spettro della malattia. Questo include elementi correlati ai sintomi, alla HRQoL e agli aspetti economici, garantendo una prospettiva più centrata sul paziente, soprattutto considerando i limiti dei fattori predittivi attuali. La fase 3 comporterà la validazione del sistema di punteggio in contesti di ricerca e la sua implementazione nella pratica clinica. La validazione di questo primo sistema di punteggio per la gravità dell'AA potrebbe consentire un monitoraggio standardizzato dei pazienti e una corretta selezione per studi clinici e

ratori (es. tosse persistente, raucedine, sibili, stridore, distress respiratorio), e del sistema circolatorio (es. pallore e flaccidità nei lattanti e nei bambini piccoli, ipotensione, collasso) e neurologico (es. perdita di conoscenza) in modo isolato o associato, contemporanea-

mente o in tempi diversi. La gravità delle reazioni allergiche è variabile da sintomi localizzati a reazioni sistemiche gravi, e talora anafilassi, anche fatale. Nonostante il tasso di ospedalizzazioni per anafilassi sia in aumento, la mortalità rimane bassa. La gravità delle reazioni



approcci terapeutici. Le future ricerche dovrebbero concentrarsi sulla validazione esterna dei sistemi di punteggio, adattando questi modelli a diverse fonti di allergeni alimentari, popolazioni e contesti (6).

2. Diagnosi

Un'anamnesi approfondita e un esame obiettivo accurato rimangono fondamentali per il sospetto diagnostico, confermato dalla presenza di IgE rivolte verso gli antigeni specifici dell'alimento in causa e, laddove necessario, dal TPO. La sensibilizzazione IgE-mediata può essere valutata tramite test in vivo (ad esempio, SPT) e/o test in vitro (sIgE): entrambi i metodi sono molto sensibili e hanno le stesse capacità diagnostiche. In relazione alla bassa specificità dei test allergometrici, il TPO in doppio cieco controllato contro placebo è considerato il gold standard per la diagnosi di AA. Tuttavia, è considerato dispendioso in termini di tempo e risorse, e pertanto rimane confinato per lo più in ambiti di ricerca; nella pratica clinica si utilizza il TPO in aperto (talora in singolo cieco). Il TPO, sebbene sia sicuro, presenta significative barriere, tra il rischio di reazioni gravi da parte di pazienti e medici; pertanto, c'è un bisogno insoddisfatto di nuove tecniche per la diagnosi e la gestione dell'AA che eventualmente possano servire come alternative diagnostiche al TPO affidabili e sicure. Da alcuni anni, per la diagnosi delle AA ci si può avvalere anche dei test di diagnostica molecolare volte alla determinazione di IgE specifiche per una singola molecola allergenica. Uno dei princi-

pali vantaggi risiede nella possibilità di evidenziare eventuali cross-reattività tra le molecole allergiche e sensibilizzazioni primarie (7). Sono disponibili formati singleplex o multiplex sul mercato, con un'ampia gamma di molecole allergeniche disponibili per la diagnosi, che è in rapido aumento. Il potenziale del test di attivazione dei basofili e del test di attivazione dei mastociti è stato recentemente consolidato, mostrando nel complesso una buona performance diagnostica rispetto

ai TPO (7). Tuttavia, sono ancora necessari ulteriori dati robusti, comprese analisi di costo-efficacia e il consenso su standard internazionali, prima che questi test siano pronti per l'uso clinico su larga scala. Negli ultimi anni, sono stati indagati altri biomarcatori per la diagnosi di AA, per monitorare lo stato allergico nel tempo e aiutare a determinare la necessità di TPO, o per supportare la previsione dell'evoluzione naturale e la prognosi. Tra i potenziali biomarcatori si annoverano fattori genetici ed epige-

Tabella 1 Controindicazioni all'immunoterapia allergene-specifica	
Controindicazioni assolute	
scarsa aderenza	
asma non controllato o grave	
esofagite eosinofila o altre patologie eosinofile gastrointestinali	
neoplasie o malattie autoimmuni sistemiche in fase attiva	
gravidanza	
Controindicazioni relative	
malattie cardiovascolari	
malattie autoimmuni in remissione od organo-specifiche	
dermatite atopica grave	
orticaria cronica	
mastocitosi	
uso di ACE-inibitori o beta bloccanti	

Adattato da (20).



Tabella 2

Immunoterapie per il trattamento delle allergie alimentari

Caratteristiche	Orale (OIT)	Sublinguale (SLIT)	Epicutanea (EPIT)
Tipo di prodotto utilizzato (dose di proteine)	Allergene naturale (300-400 mg/giorno)	Gocce di estratti di allergene (2-7 mg/giorno)	Patch cutanei (100-500 µg)
Effetto clinico -desensibilizzazione -sustained unresponsiveness	Ampio In alcuni sottogruppi	Da moderato a piccolo Non noto	Variabile Non noto
Effetti collaterali	Orali e gastrointestinali, possibile l'anafilassi in presenza di cofattori	Locali (cavo orale)	Locali (cute)
Modificazioni del sistema immunitario	Considerevoli	Piccole o moderate	Piccole o moderate

Adattato da (1).

netici, nonché la loro interazione con fattori di rischio ambientali legati alle AA (8).

Approcci multi-omici potrebbero potenzialmente indurre all'individuazione di biomarcatori diagnostici innovativi (9).

3. Opzioni di gestione

3.1 Dieta di eliminazione e farmaci di emergenza

L'approccio classico nella gestione delle AA si concentra sull'evitamento rigoroso degli alimenti offendenti, e sulla disponibilità immediata e formazione all'uso dei farmaci di emergenza in caso di reazione allergica. Le limitazioni di una strategia di gestione basata sulla dieta di eliminazione includono una ridotta varietà alimentare, potenziale ri-

schio di carenze nutrizionali, restrizioni sociali che impattano sulla HRQoL del paziente e della sua famiglia, e un'ansia persistente dovuta alla paura di possibili reazioni avverse gravi dopo esposizione accidentale all'alimento offendente.

Negli ultimi anni, diversi studi si sono concentrati sulla valutazione del potere del TPO nella determinazione di soglie di reattività, dimostrando che queste servono a ridurre l'incertezza riguardo al rischio individuale di reazione, migliorare l'ansia e la HRQoL, e ampliare la varietà alimentare attraverso una personalizzazione delle restrizioni dietetiche (10). La sfida per il resto del secolo sarà quella di espandere questo lavoro e collaborare con l'industria per definire standard e miglie per l'etichettatura degli alimenti, in modo da riportare

livelli specifici di allergeni invece della presenza o assenza dicotomica di "può contenere tracce di", creando così più opzioni per i pazienti con soglie di reattività elevate. Questo aprirebbe la strada a un'offerta alimentare e clinica rinnovata riguardo all'evitamento degli allergeni, che sarebbe personalizzata per ogni paziente.

Negli ultimi decenni vi sono state nuove acquisizioni sulla diagnosi e terapia dell'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV). Criteri restrittivi per la diagnosi di APLV sono stati proposti per evitare la sovradiagnosi e l'uso eccessivo di formule speciali. Attualmente, la gestione dell'APLV richiede l'eliminazione rigorosa delle proteine del latte dalla dieta del paziente. Le linee guida raccomandano di continuare l'allattamen-



to al seno come nutrizione ideale per i neonati/lattanti allergici, e una dieta di eliminazione materna solo nei pazienti allattati al seno con segni e sintomi persistenti. Quando il latte materno è non disponibile o insufficiente, le ultime linee guida DRACMA 2024 suggeriscono una formula estensivamente idrolizzata (a base di latte vaccino) o una formula idrolizzata a base di riso come prima scelta, mentre una formula a base di aminoacidi come seconda opzione, e infine una formula a base di soia come terza scelta. Quando si sceglie una formula con o senza probiotico per pazienti con APLV IgE-mediata, le linee guida DRACMA 2024 consigliano una formula senza probiotico o una formula estensivamente idrolizzata (a base di latte vaccino) contenente *Lactobacillus rhamnosus* (11).

Oltre alla dieta di eliminazione, l'altro punto cardine della terapia dell'AA è la prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile. Quando si verificano reazioni anafilattiche, infatti, una gestione appropriata include la pronta somministrazione di adrenalina quale farmaco di scelta. Un lavoro ha evidenziato che l'85% dei pazienti a cui è stata prescritta la porta sempre con sé, ma che solo il 7,4% dei pazienti che ha avuto una reazione anafilattica ha effettivamente utilizzato l'adrenalina auto-iniettabile (12). L'educazione terapeutica è essenziale affinché i pazienti a rischio di anafilassi e le famiglie possano riconoscere e gestire con successo episodi futuri. Nel 2022, la Task Force sull'anafilassi dell'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI) ha raccomandato

di fornire una formazione strutturata e completa per migliorare la conoscenza e l'uso degli autoiniettori di adrenalina nei soggetti a rischio di anafilassi. Sono disponibili molti approcci per la formazione dei pazienti e delle famiglie, compreso l'uso di tutorial online e altri materiali educativi digitali.

Le attuali linee guida raccomandano la somministrazione di adrenalina per via intramuscolare nel terzo medio della regione antero-laterale della coscia. Le dosi di adrenalina variano in base al peso corporeo: in particolare, per i pazienti con peso compreso tra i 15 e i 30 kg è indicata una dose di adrenalina pari a 0,15 mg, mentre per oltre i 30 kg una dose di 0,3 mg. Se necessario, l'adrenalina può essere ripetuta dopo 5-15 minuti (13). Negli ultimi anni stanno emergendo alternative alla via intramuscolare per superare i problemi meccanici, così come le paure associate agli aghi e agli errori di somministrazione che possono causare lesioni. Queste includono la somministrazione intranasale, sublinguale, per inalazione e intramuscolare senza ago di adrenalina. In generale, la somministrazione intranasale induce effetti collaterali minimi e ha poche controindicazioni. Numerosi studi umani hanno dimostrato che l'adrenalina intranasale aumenta efficacemente i livelli plasmatici di adrenalina in modo simile all'adrenalina intramuscolare, con un assorbimento più rapido (14). A giugno 2024 l'Agenzia Europea del Farmaco ha concesso l'autorizzazione alla commercializzazione nell'Unione Europea per EURneffy® (adrenalina), il primo farmaco somministrato per via nasale per il

trattamento d'emergenza delle reazioni allergiche di tipo anafilattico.

Nel 2006, la somministrazione sublinguale di 40 mg di adrenalina in formulazione compresse ha determinato concentrazioni plasmatiche di adrenalina simili a quelle ottenute dopo un'iniezione intramuscolare di 0,3 mg di adrenalina nella coscia. Nel 2021, una nuova compressa sublinguale a rapida dispersione ha dimostrato la fattibilità dell'uso della via sublinguale per la somministrazione di adrenalina (15).

Nel 2021, è stato riportato il salbutamolo per via inalatoria come possibile nuovo approccio terapeutico per il trattamento del dolore addominale grave, causato da una reazione allergica IgE-mediata alle arachidi. In questo studio caso-controllo, l'uso del salbutamolo è stato associato a un miglioramento significativo del dolore addominale, suggerendo che potrebbe essere un trattamento efficace per le gravi problematiche gastrointestinali durante le reazioni allergiche. Tuttavia, è necessario confermare queste osservazioni con uno studio prospettico randomizzato (16).

3.2 Immunoterapia allergene-specifica

Dati i numerosi limiti della dieta di eliminazione, negli ultimi decenni, si è andato alimentando un interesse nello sviluppo di strategie terapeutiche proattive per la cura delle AA. In questa direzione, l'attenzione si è concentrata sull'immunoterapia allergene-specifica (AIT), una terapia potenzialmente capace di modificare la malattia che consiste nella somministrazione per lunghi periodi di



piccole dosi crescenti dell'allergene, con lo scopo di rendere il soggetto in grado di assumere l'alimento offendentente senza manifestare reazioni (17). L'obiettivo ultimo dell'AIT è quello di raggiungere la tolleranza clinica e immunologica, cioè la mancata reazione all'allergene, anche una volta sospesa la terapia. La locuzione *sustained unresponsiveness* si riferisce alla capacità di consumare in sicurezza una porzione normale di cibo contenente l'allergene responsabile nonostante un periodo di sospensione del trattamento e, quindi, assenza di esposizione continuativa. Tale scopo, tuttavia, richiede anni e viene raggiunto comunque solo da un sottogruppo di pazienti. Un obiettivo più realistico dell'AIT è la desensibilizzazione: l'aumento della soglia di reazione, ossia della quantità di allergene che un paziente riesce a tollerare senza manifestare alcuna reazione. La desensibilizzazione viene normalmente raggiunta dopo pochi mesi di terapia e protegge il soggetto dal rischio di reazioni severe in caso di contatti accidentali, ma richiede l'assunzione continuativa dell'allergene stesso. Se questa dovesse essere sospesa, infatti, il paziente potrebbe ritornare a reagire per valori precedentemente tollerati. È necessario che il paziente e la famiglia siano collaboranti e in grado di gestire il complesso percorso dell'AIT. Per le stesse ragioni vanno considerate controindicazioni assolute all'AIT tutte quelle condizioni sociali o culturali tali da impedire di comprendere bene la terapia da effettuare in caso di reazione, e di partecipare a visite specialistiche frequenti. Le principali controindicazioni assolute e relative

sono elencate in Tabella 1.

Al momento, sebbene ne siano state esplorate diverse, sono tre le principali vie di somministrazione dell'AIT: orale, sublinguale, epicutanea (Tabella 2) e qui di seguito brevemente discusse.

3.3 Immunoterapia Orale

L'immunoterapia orale (OIT) è sicuramente la più utilizzata, essendo quella che ha prodotto i migliori risultati in termini di efficacia, con contenuti proteici dell'allergene coinvolto più elevati rispetto all'immunoterapia sublinguale (SLIT) e all'immunoterapia epicutanea (EPIT). Secondo quest'approccio, si somministrano per via orale piccole quantità crescenti dell'alimento in causa.

Esistono diversi protocolli per l'OIT, che differiscono per quantità di allergene somministrata, velocità degli aumenti e dose target finale; dai dati di letteratura disponibili non sembrano esserci differenze di efficacia tra i vari approcci (18). In generale, tutti i protocolli includono una fase iniziale di escalation in ospedale, somministrando dosi crescenti di allergene fino a raggiungere una dose sicura per l'assunzione domiciliare. Successivamente, il paziente continuerà la dose massima tollerata a casa, con aumenti ogni due settimane in ospedale, fino a raggiungere una dose target per la dieta normale, che continuerà ad assumere regolarmente a domicilio (fase di mantenimento a domicilio). Le linee guida canadesi sottolineano che al momento non ci sono evidenze che un protocollo sia superiore ad altri (19).

Nel 2018, le linee guida EAACI hanno

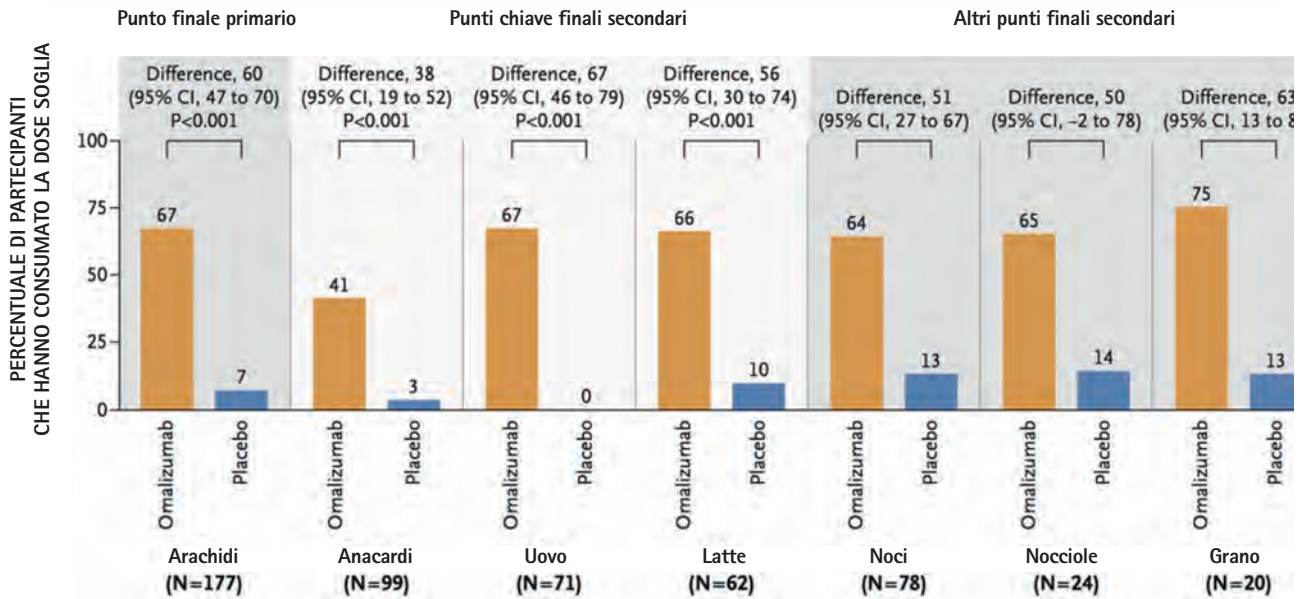
raccomandato per la prima volta l'OIT come opzione terapeutica per le allergie persistenti al latte vaccino, all'uovo o all'arachide per i bambini dai 4 ai 5 anni (quando la gran parte dei pazienti ha raggiunto la tolleranza spontanea) per aumentare la soglia di reazione durante il trattamento (20). Dal momento che il 50-75% dei bambini con APLV può tollerare i prodotti da forno contenenti latte, e i bambini con esposizione regolare al latte cotto potrebbero progredire verso la tolleranza del latte tal quale a un tasso significativamente accelerato, il latte cotto è stato utilizzato per tentare la desensibilizzazione con risultati variabili, o con un approccio meno rigido che prevede l'introduzione progressiva a domicilio (la cosiddetta "ladder") (21).

Le evidenze attuali suggeriscono che l'OIT per l'uovo possa desensibilizzare più dell'80% dei bambini trattati per l'allergia all'uovo (22). Il primo trial in doppio cieco controllato contro placebo sull'OIT per l'uovo ha riportato che il 27,5% e il 50% del gruppo sottoposto a OIT per l'uovo hanno raggiunto la *sustained unresponsiveness* tra il secondo e quarto anno (23).

Dal 2009, sono stati condotti numerosi studi sull'OIT per l'arachide. Una recente metanalisi del gruppo GA2LEN mostra che l'OIT induce desensibilizzazione per l'arachide ($p < 0,05$, RR 9,9, IC del 95% 4,5-21,4, alta certezza) senza aumentare reazioni avverse ($p = 0,06$, RR 1,1, IC del 95% 1,0-1,2) o reazioni gravi nell'allergia all'arachide ($p < 0,05$, RR 1,6, IC del 95% 0,7-3,5). Inoltre, il gruppo GA2LEN indica che l'OIT induce desensibiliz-



Figura 1 Consumo con successo della dose di soglia predefinita dopo 16 settimane di trattamento con omalizumab



Tratto da (32).

zazione per l'allergia alle proteine del latte vaccino ($p < 0,05$, RR 5,7, IC del 95% 1,9-16,7) e all'uovo ($p < 0,05$, RR 8,9, IC del 95% 4,4-18). C'è una bassa evidenza che l'OIT possa aumentare la proporzione di bambini in grado di tollerare l'arachide ($p < 0,05$, RR 8,8, IC del 95% 1,2-61,6) e l'uovo ($p < 0,05$, RR 7,1, IC del 95% 1,7-29,4) dopo la sospensione della terapia (24). A gennaio 2020, Palforzia® (AR101), una formulazione standardizzata di OIT per l'arachide di grado farmaceutico, è stata approvata per il trattamento dell'allergia alimentare all'arachide dalla FDA negli Stati Uniti e a dicembre dello stesso anno dall'Agenzia Eu-

ropea del Farmaco (EMA). Due studi principali hanno indagato la sicurezza ed efficacia di AR101 in bambini con allergia all'arachide in Nord America ed Europa. All'uscita della Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge, una percentuale significativa di pazienti nel gruppo attivo (58-67%) ha tollerato dosi di 600 mg o 1000 mg di proteine di arachide, ma non nel gruppo placebo (25, 26).

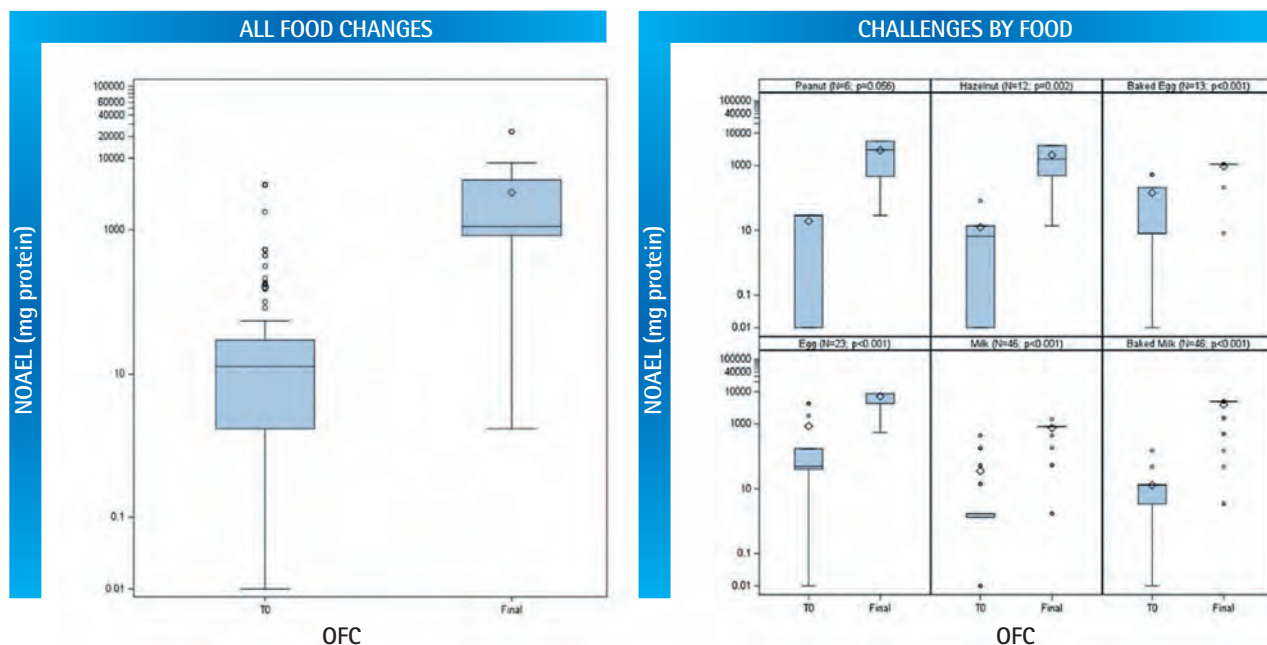
In un recente studio pilota monocentrico e a singolo braccio, è stata valutata la sicurezza ed efficacia dell'OIT con LPP-MH (proteina di arachide liofilizzata-MH), una nuova composizione derivata da arachidi in sviluppo, carat-

terizzata da ridotta allergenicità indotta dalla cottura. Bambini allergici alle arachidi con una dose massima tollerata di proteine di arachidi inferiore a 100 mg sono stati inseriti in un protocollo di OIT di 40 settimane, con 300 mg giornalieri di proteine di arachidi liofilizzate e trattate termicamente. Un TPO con arachidi è stato effettuato dopo 40 settimane di trattamento e durante un follow-up di 6-12 mesi. La dose cumulativa media tollerata (MCTD) prima dell'avvio dell'OIT era pari a 71,2 mg di proteine di arachide (IC 95% 45-100 mg). Dopo 40 settimane, 32/33 pazienti sono stati in grado di consumare più di 300 mg di proteine di arachide,



Figura 2

NOAEL prima (T0) e durante il trattamento con omalizumab.



Tratto da (33).

con MCTD di 1709 mg (IC 365-3675 mg). Dopo 6-12 mesi di mantenimento giornaliero, la MCTD è stata di 8821 mg (IC 95% 1930-13.500 mg). Gli autori suggerivano l'OIT con LPP-MH trattata al calore come una modalità di OIT potenzialmente sicura ed efficace per i bambini con allergia alle arachidi, permettendo l'introduzione di arachidi nella dieta in modo appropriato per la loro età (27).

Sebbene la desensibilizzazione sia spesso ottenuta durante l'OIT, la sustained unresponsiveness non è raggiunta nella maggior parte dei pazienti. Alcuni studi hanno indagato l'efficacia dell'OIT nei

bambini di età inferiore ai 4 anni (OIT precoce) e hanno mostrato risultati molto più favorevoli in termini di sviluppo della sustained unresponsiveness. Insieme agli studi sulla prevenzione delle allergie alimentari, che hanno dimostrato un'alta efficacia dell'esposizione orale precoce agli allergeni, i risultati degli studi sull'OIT precoce indicano una finestra di opportunità nella prima infanzia per raggiungere la sustained unresponsiveness, permettendo un'assunzione dietetica senza restrizioni. Ad oggi, il meccanismo alla base della migliore efficacia dell'OIT precoce in termini di sustained unresponsiveness

non è ancora compreso. Tuttavia, sia gli studi di coorte che quelli sull'OIT indicano una plasticità immunitaria nella prima infanzia. Una risposta allergica alimentare immatura nei primi anni di vita sembra essere un fattore determinante di questa plasticità immunitaria, insieme a uno stato immunologico più "tollerogeno". Si attendono studi futuri su sicurezza, fattibilità ed efficacia dell'OIT precoce (28).

Rimangono ancora una serie di limiti. La sicurezza è una delle principali preoccupazioni dell'OIT, con effetti collaterali principalmente lievi come dolore addominale, ma talvolta più gravi come



l'anafilassi, e raramente esofagite eosinofila. Per tale motivo sono importanti sia un attento monitoraggio clinico che un accurato counselling, con action plan personalizzato riguardo come comportarsi in caso di presenza di cofattori o nell'evenienza di reazioni (29). La metanalisi del gruppo GA2LEN riporta che l'OIT può aumentare le reazioni avverse (lievi) nel latte vaccino ($p < 0,05$, RR 3,9, IC del 95% 2,1-7,5) e nell'uovo ($p < 0,05$, RR 7,0, IC 95% 2,4-19,8) (17). Un'altra metanalisi focalizzata sulle arachidi riportava un'incidenza superiore di reazioni avverse serie (RR 1,92 [1,00-3,66], $I^2=0\%$, RD 5,7%) (30).

3.4 Immunoterapia sublinguale ed epicutanea

Per migliorare il profilo di sicurezza dell'AIT, sono state studiate vie alternative (come la sublinguale e l'epicutanea). Queste vie utilizzano piccole quantità di allergene con un rischio molto basso di reazioni sistemiche; non aumentano, tuttavia, la soglia di reattività nel breve termine o fino a livelli simili a quelli che si otterrebbero con l'OIT mantenendo la dose quotidiana. Ciononostante, sembrano indurre cambiamenti comparabili nella risposta immunitaria agli allergeni nel tempo, suggerendo che potrebbero offrire potenzialmente gli stessi benefici a lungo termine una volta terminata la terapia. La gran parte degli studi si focalizza sulle arachidi: il gruppo GA2LEN indica che l'EPIT aumenta la proporzione di pazienti in grado di tollerare l'arachide durante la terapia ($p < 0,05$,

RR 2,6, IC 95% 1,8-3,8) e la SLIT potrebbe portare a un significativo aumento della proporzione di pazienti in grado di tollerare l'arachide durante la terapia ($p < 0,05$, RR 4,7, IC 95% 1,6-13,8). La Task Force GA2LEN suggerisce di considerare l'offerta di EPIT per l'arachide sotto supervisione specialistica utilizzando prodotti farmaceutici autorizzati, se disponibili, per bambini selezionati di età compresa tra 4 e 11 anni con diagnosi clinica di allergia grave mediata da IgE all'arachide, in modo da aumentare la quantità di arachide tollerata durante la terapia (24). Un recente studio clinico randomizzato ha dimostrato che 12 mesi di EPIT con una dose giornaliera di 300 µg di Viaskin®Milk hanno comportato una desensibilizzazione statisticamente significativa nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni, con un ottimo profilo di sicurezza per APLV (31).

3.5 Biologici

I recenti progressi nella comprensione dell'immunopatogenesi dell'AA hanno identificato il ruolo centrale delle IgE e del loro recettore ad alta affinità FcεRI, nonché delle mastcellule e dei basofili, delle citochine e delle chemochine, degli eosinofili, dei mediatori lipidici come i leucotrieni e le prostaglandine, e delle cellule Th2 e B nel mediare le risposte allergiche. Questa conoscenza ha condotto allo studio dei farmaci biologici come potenziali agenti terapeutici per l'AA, modulando la risposta immunitaria e riducendo l'infiammazione allergica. Al fine di superare i limiti dell'AIT per le AA, la ricerca negli ultimi anni si è

concentrata anche sull'associazione con i farmaci biologici, con risultati promettenti. Tra tutti, l'utilizzo dell'omalizumab (Xolair®) è quello che si è dimostrato più promettente. L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 anti-IgE sviluppato mediante tecniche di DNA ricombinante. L'omalizumab si lega alla regione costante Cε3 delle IgE libere circolanti, impedendo di legarsi ai recettori ad alta affinità FcεRI sulle cellule effettrici (principalmente basofili e mastociti), interferendo con la degranulazione e il rilascio di mediatori pro-infiammatori. Più recentemente è stato dimostrato che, oltre a legare le IgE libere, l'omalizumab può attivamente spiazzare le IgE dal loro recettore ad alta affinità. Infine, un terzo meccanismo d'azione, particolarmente rilevante nel contesto dell'AA, è la formazione di complessi IgE-omalizumab. Poiché la porzione Fab della molecola di IgE è ancora funzionale, è in grado di legare l'allergene circolante e quindi competere per gli stessi epitopi dell'IgE legata alle cellule, prevenendo il loro cross-linking. Questo meccanismo è particolarmente rilevante per prevenire reazioni sistemiche nel contesto dell'AA.

3.5.1 Omalizumab in monoterapia

Nel 2024, Wood et al. hanno indagato l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab come monoterapia in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo in pazienti a partire da un anno di vita con allergie alimentari multiple. La percentuale di partecipanti in grado di consumare ≥ 600 mg di



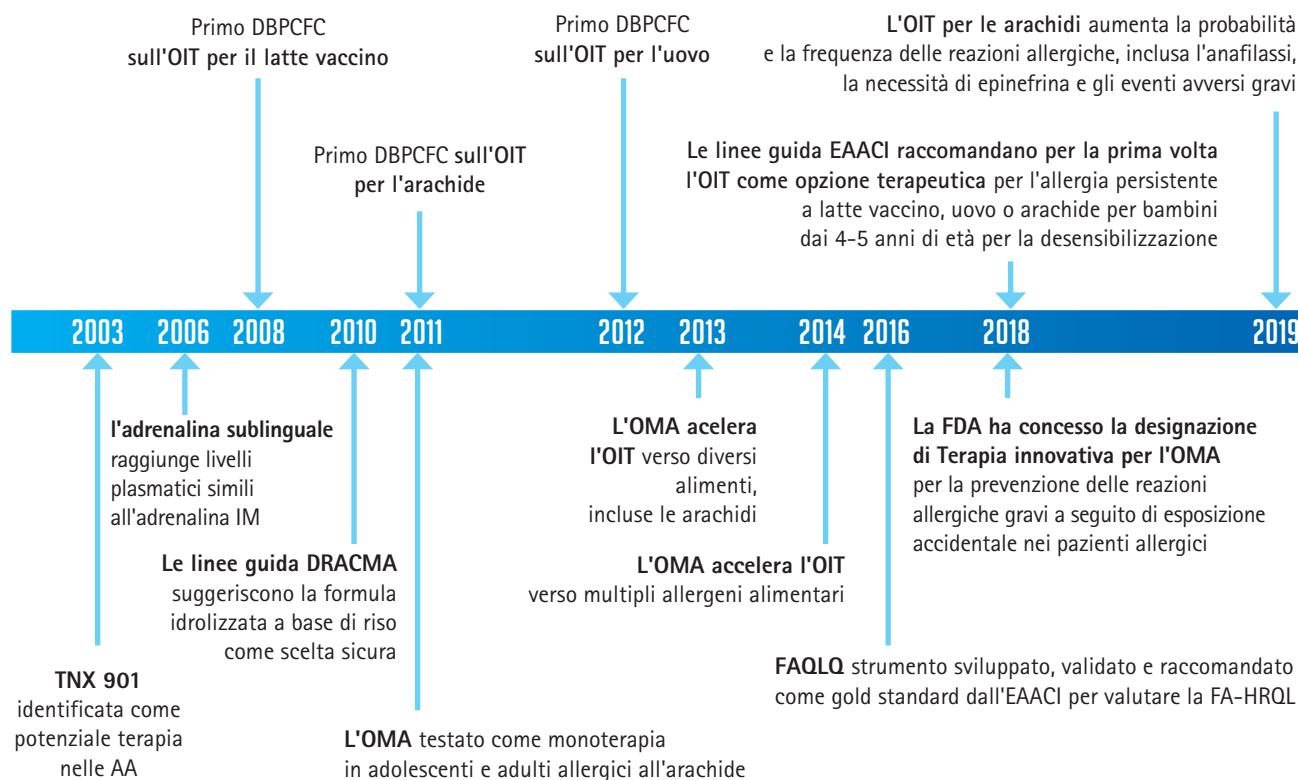
proteine di arachide senza sintomi limitanti la dose era quasi 10 volte più alta nel gruppo trattato con omalizumab rispetto al gruppo placebo. Il trattamento con omalizumab per 16 settimane si è dimostrato essere stato superiore al placebo nell'aumentare la soglia di reattività per altri comuni allergeni alimentari (anacardi, uovo e latte), potendo proteggere da eventuali reazioni in seguito a esposizione accidentale (Figura 1) (32). È in fase di pubblicazione uno studio

real life prospettico che valuta impatto dell'omalizumab in termini di efficacia, sicurezza e qualità della vita nei bambini con asma moderata/grave e storia di anafilassi a noccioline, frutta secca, pesce, uovo, latte e/o grano. In 65 pazienti allergici a 107 alimenti, la dose senza evento avverso osservabile a T1 (4 mesi dopo la prima somministrazione di omalizumab) è aumentata: 243 e 488 volte per latte crudo e cotto; 172 e 134 volte per uovo crudo e cotto; 245 volte

per nocciola; 55 volte per arachidi; 31 volte per grano e 10 volte per pesce. La tolleranza completa è stata raggiunta nel 66,4% dei TPO a T1, nel 58,3% e nel 75% a T2 e T3, rispettivamente (8 e 12 mesi dopo la prima somministrazione di omalizumab). Novantacinque alimenti sono stati liberalizzati ad libitum nella dieta di 55 pazienti; i restanti 12 sono stati introdotti da almeno 10 pazienti in tracce. Durante lo studio, 40/65 bambini hanno ottenuto una dieta libera con



Figura 3





contestuale aumento della qualità di vita dei bambini e nelle famiglie (Figura 2) (33).

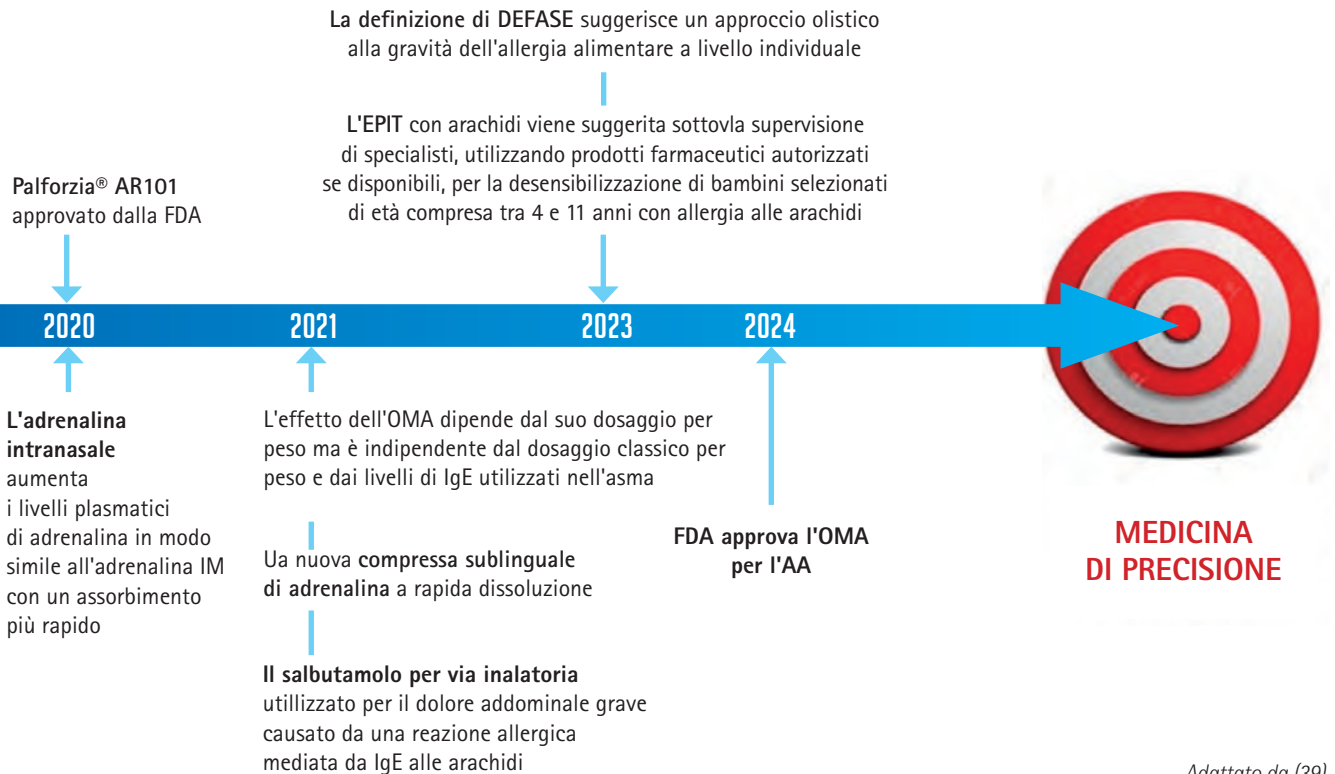
3.5.2 Omalizumab combinato con OIT

Ci sono studi clinici completati sull'uso dell'omalizumab come adiuvante all'OIT per singolo alimento e per alimenti multipli. Wood et al. hanno evidenziato che i tassi di sustained unresponsiveness e desensibilizzazione

erano comparabili con il placebo a 2 anni. Tuttavia, l'omalizumab ha evitato il manifestarsi di reazioni sistemiche durante l'OIT (34). MacGinnitie et al. hanno testato l'omalizumab come adiuvante in un programma accelerato di OIT per arachidi. Dopo 14 settimane, il 79% dei pazienti nel gruppo trattato con l'omalizumab ha tollerato 2 grammi di proteine di arachidi, rispetto al 12% nel gruppo placebo ($p < 0,01$, $RR = 6,6$) (35). Andorf et al.

hanno anche testato l'omalizumab rispetto al placebo come adiuvante in un programma accelerato di OIT multi-alimenti. Dopo 28 settimane, l'83% del gruppo trattato (rispetto al 33% del gruppo controllo) ha tollerato 2 grammi di proteine di almeno due alimenti ($RR = 2,5$). A 8 settimane, vi è stata una percentuale di insuccessi nel trattamento dell'8% rispetto al 67% in ciascun gruppo, rispettivamente ($RR = 0,12$) (36).

Gestione delle allergie alimentari nel XXI secolo.



Adattato da (39).



3.6 Altri adiuvanti

Nel 2023, Wang et al. hanno dimostrato che l'E-B-FAHF-2, farmaco a base di erbe sicuro e ben tollerato per i pazienti con AA, non migliora gli esiti della multi-OIT e dell'omalizumab. Le conoscenze acquisite da questo studio supportano la sicurezza e l'efficacia dell'omalizumab come adiuvante alla multi-OIT nella desensibilizzazione della maggior parte dei soggetti che seguono questo trattamento, e che la remissione a soglie elevate può essere raggiunta per alcuni (37).

L'omalizumab a febbraio 2024 è stato approvato per le AA negli Stati Uniti dalla FDA a partire dall'anno di vita. In Europa, l'omalizumab è attualmente approvato solo per la terapia dell'asma moderata-grave non ben controllato dal punto di vista clinico a partire dai 6 anni di vita, e dell'orticaria cronica spontanea nei pazienti d'età maggiore a 12 anni, ma non per l'allergia alimentare di per sé.

3.7 Altri biologici

Il ligelizumab, un nuovo anticorpo monoclonale anti-IgE più potente dell'omalizumab, è attualmente in fase di sviluppo per l'AA. Nei precedenti trial di fase 2 per l'asma, il ligelizumab ha mostrato di negativizzare i test cutanei, a differenza dell'omalizumab, suggerendo un potenziale maggiore nella prevenzione dell'anafilassi. Il dupilumab è un altro biologico attualmente in fase di studio per il trattamento AA, in monoterapia o in associazione all'OIT. È un anticorpo monoclonale anti-IL-4 e anti-IL-13 approvato per il trattamento dell'asma di tipo 2, poliposi nasale e dermatite atopi-

ca, risultando anche promettente per le allergie alimentari non mediate da IgE. Studi di fase 2 e fase 3 hanno dimostrato la sua efficacia nel trattamento dell'esofagite eosinofila, e ci sono segnalazioni di casi di successo nel trattamento della gastroenterite eosinofila secondaria ad AA di tipo 4. Altri farmaci sono stati indagati, ma sinora con scarsa efficacia (es. mepolizumab, tezepelumab), e altri sono in corso di valutazione.

Sta emergendo una nuova generazione di trattamenti per le AA, che utilizzano approcci diversi. L'uso dei biologici, sia come monoterapia che in combinazione con l'AIT, rappresenta un approccio all'avanguardia nella gestione dell'AA. Tuttavia, nonostante la crescita della ricerca in tale ambito, l'uso ottimale dei biologici nel trattamento dell'AA, inclusi il timing, la durata e le strategie di combinazione, deve ancora essere completamente chiarito.

3.8 Opzioni in fase preclinica

Ulteriori approcci terapeutici sono in corso di valutazione. Un cenno allo sviluppo di prodotti ipoallergenici (ossia con ridotto potenziale allergenico) e ai

vaccini: sono stati pubblicati dati promettenti che suggeriscono che la vaccinazione utilizzando singoli allergeni delle arachidi possa rappresentare una nuova terapia contro l'allergia alle arachidi, con un profilo di sicurezza favorevole (38). Ulteriori studi, altamente attesi, sono in corso.

4. Conclusioni e prospettive future

Finora, il XXI secolo ha visto progressi significativi nella gestione delle AA (Figura 3) (39). Prevediamo che nei prossimi anni i farmaci attualmente in fase di valutazione preclinica o clinica precoce offriranno finalmente la possibilità di terapie sicure ed efficaci per l'AA in ambito clinico. In futuro, l'identificazione di biomarcatori affidabili e lo sviluppo di approcci standardizzati per la fenotipizzazione dell'AA potrebbero portare ad approcci personalizzati nella gestione delle allergie alimentari. Definizioni e approcci di misurazione standardizzati e validati, insieme alla condivisione delle decisioni con pazienti e famiglie, consentiranno un supporto e una guida più mirati, contribuendo a ridurre il significativo peso delle allergie alimentari.



Bibliografia

1. Jones SM, Burks AW. Food Allergy. *N Engl J Med*. 2017;21;377(12): 1168-1176.
2. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78:351-368.
3. Peters RL, Soriano VX, Allen KJ, et al. The Prevalence of IgE-Mediated Food Allergy and Other Allergic Diseases in the First 10 Years: The Population-Based, Longitudinal HealthNuts Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(7):1819-1830.e3.



Bibliografia

4. Burks aW, Jones SM, Boyce JA, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: application in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011;128:955-65.
5. Turner PJ, Arasi S, Ballmer-Weber B, et al. Risk factors for severe reactions in food allergy: rapid evidence review with meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(9):2634-2652.
6. Arasi S, Nurmatov U, Dunn-Galvin A, et al. WAO consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE). *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100753.
7. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAA-Cl guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076.
8. Xie Q, Xue W. IgE-mediated food allergy: current diagnostic modalities and novel biomarkers with robust potential. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;1-25.
9. Czolk R, Klueber J, Sorensen M, et al. IgE-mediated peanut allergy: current and novel predictive biomarkers for clinical phenotypes using multi-omics approaches. *Front Immunol*. 2020;11:594350.
10. Valluzzi RL, Riccardi C, Arasi S, et al. Cow's milk and egg protein threshold dose distributions in children tolerant to beef, baked milk, and baked egg. *Allergy*. 2022;77(10):3052-3060.
11. Bognanni A, Fiocchi A, Arasi S, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XII - Recommendations on milk formula supplements with and without probiotics for infants and toddlers with CMA. *World Allergy Organ J*. 2024;17(4):100888.
12. Alvarez Perea A, Fuentes Aparicio V, Cabre-ra Freitag P, et al. Is Self-injectable Epinephrine Being Used by Children With Food Allergy? *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):461-463.
13. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guideline: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2021;77:357-377.
14. Lockey RLP, Kaliner M, Lowenthal R. A phase 1, five-period, five-treatment, randomized crossover study of the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of epinephrine after administration of intranasal (IN) ARS-1 and intramuscular (IM) epinephrine to healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:AB77.
15. Rawas-Qalaji M, Bafail R, Cagliani R, et al. Assessment of epinephrine sublingual stability and permeability pathways to enhance its permeability for the treatment of anaphylaxis. *Eur J Pharm Sci*. 2021;167:106025.
16. Frugier C, Graham F, Samaan K, et al. Potential Efficacy of High-Dose Inhaled Salbutamol for the Treatment of Abdominal Pain During Oral Food Challenge. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3130-3137.
17. Arasi S, Caminiti L, Crisafulli G, et al. A general strategy for de novo immunotherapy design: the active treatment of food allergy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(8):665-671.
18. Rodríguez Del Río P, Álvaro-Lozano M, Arasi S, et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy*. 2024;79(4):793-822.
19. Bégin P, Chan ES, Kim H, et al. CSAACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;18:16-20.
20. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
21. Cronin C, Ramesh Y, De Pieri C, et al. 'Early Introduction' of Cow's Milk for Children with IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy: A Review of Current and Emerging Approaches for CMPA Management. *Nutrients*. 2023;15(6):1397.
22. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, et al. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD010638.
23. Jones SM, Burks AW, Keet C, et al. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1117-1127.e10.
24. de Silva D, Rodríguez Del Río P, de Jong NW, et al. Allergen immunotherapy and/or biologicals for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(6):1852-1862.
25. PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
26. Jonathan OBH, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):728-739.
27. Kidon MI, Shavit R, Levy Y, et al. Peanut oral immunotherapy using an extensively heated and baked novel composition of peanuts.



Bibliografia

Pediatr Allergy Immunol. 2024;35(5):e14146.

28. Barten LJC, Zuurveld M, Faber J, et al. Oral immunotherapy as a curative treatment for food-allergic preschool children: Current evidence and potential underlying mechanisms. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023;34(11):e14043.

29. Mack DP, Dribin TE, Turner PJ, et al. Preparing Patients for Oral Immunotherapy (PPOINT): International Delphi consensus for procedural preparation and consent. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(6):1621-1633.

30. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet.* 2019;393(10187):2222-2232.

31. Petroni D, Bégin P, Bird JA, et al. Varying Doses of Epicutaneous Immunotherapy With Viaskin Milk vs Placebo in Children With Cow's

Milk Allergy: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Pediatr.* 2024;178(4):421.

32. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med.* 2024;390(10):889-899.

33. Arasi S, Cafarotti A, Galletta F, et al. Omalizumab Alleviates Anaphylactic Food Allergy in Children with Severe Asthma: A Real-Life Study. *Authorea.* 2024.

34. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1103-1110.e11.

35. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.*

2017;139(3):873-881.e8.

36. Andorf S, Manohar M, Dominguez T, et al. Observational long-term follow-up study of rapid food oral immunotherapy with omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:51.

37. Wang J, Wood RA, Raymond S, et al. Double-Blind, Placebo-Controlled Study of E-B-FAHF-2 in Combination With Omalizumab-Facilitated Multiallergen Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2208-2216.e1.

38. Krenger PS, Josi R, Sobczak J, et al. Influence of antigen density and TLR ligands on pre-clinical efficacy of a VLP-based vaccine against peanut allergy. *Allergy.* 2024;79(1):184-199.

39. Cafarotti A, Giovannini M, Begin P, Brough HA, Arasi S. Management of IgE-mediated food allergy in the 21st century. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(1):25-38.



 **Lofarma** 1945

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



TSLP e sue implicazioni nelle malattie allergiche

Viviana Valeri, Silvia Tonon
e Barbara Frossi

Università degli Studi di Udine, Dipartimento di
Medicina (DMED), Laboratorio di Immunologia,
Piazzale Kolbe 4, 33100, Udine (IT)

1. Introduzione

Il sistema immunitario, un intricato ma affascinante sistema di cellule e mediatori solubili, rappresenta la nostra evoluta arma di difesa contro patogeni e l'insorgenza di alcune malattie. Le cellule del sistema immunitario si classificano in due categorie: tra quelle appartenenti al sistema innato (aspecifico) ritroviamo monociti/macrofagi, neutrofil, basofili, eosinofili, mastociti, cellule dendritiche (DCs) e linfociti di tipo innato (ILCs). Queste cellule rispondono prontamente agli insulti esterni in modo non specifico. Appartengono invece al sistema immunitario adattativo i linfociti T e B, che sono in grado di mettere in atto risposte specifiche per ogni antigene. Le patologie allergiche, che rappresentano un problema di salute pubblica in aumento a livello mondiale, alla base sono causate da disfunzioni del sistema immunitario. Come per molte altre patologie, all'origine vi è una concausa di fattori genetici e ambientali, a volte difficilmente prevedibili (1). Tra le patologie allergiche sono annoverate la dermatite atopica (AD, *atopic dermatitis*),

SOMMARIO

Parole chiave

• TSLP • allarmina • allergie • sistema immunitario • asma • tezepelumab

Acronimi

- AD dermatite atopica
- DCs cellule dendritiche
- IL interleuchina
- ILCs linfociti di tipo innato
- T2 (infiammazione) di tipo 2
- Th linfociti T helper
- TSLP linfopoietina timica stromale

La linfopoietina timica stromale (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*) è stata identificata nel 1994 come fattore in grado di promuovere la sopravvivenza e la differenziazione dei linfociti B e T. Originariamente identificata come prodotto delle cellule stromali del timo, è oggi descritta come citochina di derivazione prevalentemente epiteliale, classificata come allarmina; gioca un ruolo primario nella cascata infiammatoria delle patologie allergiche, e in particolare nell'asma. Un ampio spettro di cellule del sistema immunitario risponde al legame di TSLP e alcune di esse, mediante un meccanismo che si autoalimenta, sono anche in grado di contribuire alla sua produzione. Date le molteplici funzioni e implicazioni patologiche che verranno descritte qui di seguito, TSLP rappresenta un promettente target terapeutico. Infatti, sono state recentemente introdotte terapie volte a bloccarne la funzionalità, indicate soprattutto nei pazienti con asma grave non controllata mediante le terapie classiche. Gli aspetti più salienti della biologia di TSLP verranno descritti in questo articolo.



Figura 1

Principali cellule bersaglio di TSLP

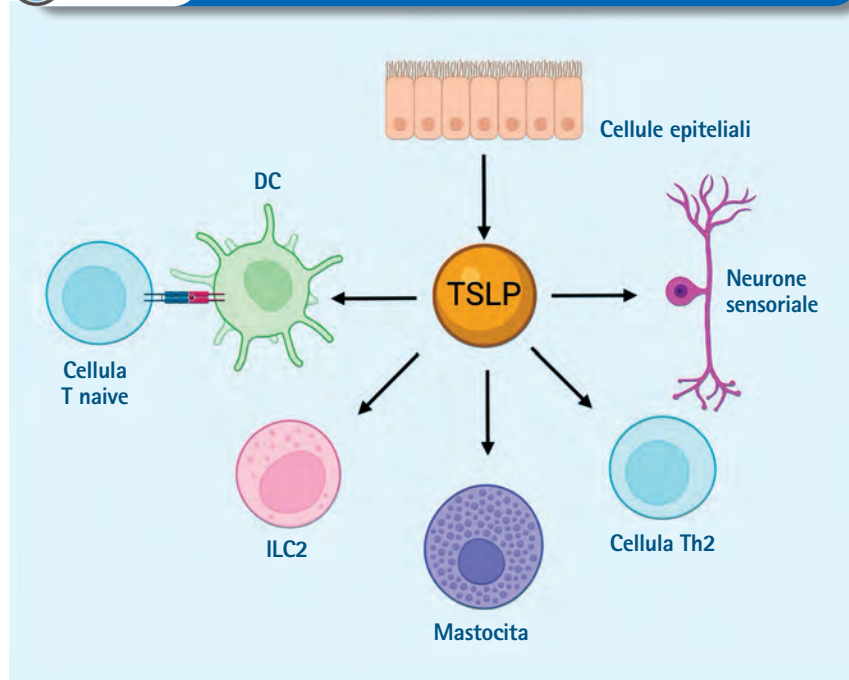


Immagine creata su BioRender.com sulla base di immagine da fonte (8).

la rinite allergica, l'asma allergica e le allergie alimentari. Conoscere i meccanismi cellulari e molecolari che alimentano queste deregolazioni è fondamentale, poiché apre la possibilità di mettere a punto nuove strategie terapeutiche.

2. I mediatori dell'infiammazione nelle patologie allergiche

La AD, della quale soffrono principalmente i bambini, è una patologia della pelle di tipo infiammatorio estremamente diffusa costituendo in diversi casi il primo step nello sviluppo della cosiddetta marcia allergica caratterizzata in

particolare dall'asma (2). L'asma è una patologia delle vie aeree, generalmente cronica, che colpisce sia bambini che individui adulti. Il trattamento dell'asma nelle forme non particolarmente aggressive prevede l'uso di broncodilatatori (beta-2-agonisti, anticolinergici), corticosteroidi, inibitori dei leucotrieni, stabilizzanti dei mastociti, metilxantine e immunomodulatori. Una frazione di pazienti, che si aggira tra il 5 e il 10%, può sperimentare asma grave ed essere refrattario alle terapie attualmente in uso (3). L'asma e l'asma grave si manifestano con fenotipi eterogenei e ciò contribuisce alla difficoltà di trattamen-

to; pertanto, l'individuazione di nuovi target terapeutici e nuove terapie per questi pazienti rappresenta un campo di studio di primaria importanza. Nella stragrande maggioranza dei casi di asma i pazienti presentano infiammazione delle vie aeree definita infiammazione di tipo 2 (T2); nell'asma grave è presente infiammazione eosinofila sempre guidata da infiammazione T2 (4). Un' aumentata produzione di fattori dell'infiammazione, in particolare citochine, come interleuchina -4, -5 e -13 (IL-4, IL-5, IL-13) determina l'instaurarsi dell'infiammazione T2 (5). In questo scenario infiammatorio, l'IL-4 favorisce il cambio di isotipo anticorpale delle cellule B e la produzione di immunoglobuline tipo E (IgE), maggiormente impattanti negli stati allergici. L'IL-5 ha un importante ruolo nel potenziare l'attivazione e il reclutamento degli eosinofili (che assieme ai mastociti sono le cellule di primaria rilevanza nelle allergie). L'IL-13 induce la produzione di muco nelle cellule caliciformi mucipare e potenzia anch'essa la produzione di IgE (5). Tra i fattori che contribuiscono ad alimentare un microambiente allergico-infiammatorio T2 ritroviamo la linfopoietina timica stromale (TSLP, abbreviazione dall'inglese *Thymic Stromal Lymphopoietin*).

3. La biologia di TSLP e suoi ruoli nelle patologie di tipo allergico (e non solo)

TSLP è una citochina pleiotropica di derivazione epiteliale e stromale appartenente alla famiglia dell'interleuchina 2 (IL-2). Si tratta di un mediatore che



ricopre ruoli importanti nell'infiammazione T2 e nell'immunità acquisita. TSLP fa parte delle citochine classificate come allarmine, ossia quelle che vengono prontamente rilasciate in seguito a danno tissutale dalle cellule epiteliali di vari tessuti come pelle, polmoni e tratto digestivo. Nel caso dell'epitelio delle vie aeree, il loro rilascio è indotto da insulti di tipo ambientale in risposta ad allergeni, virus, batteri o inquinanti (6). Tra le allarmine sono comprese anche l'interleuchina 33 (IL-33) e l'interleuchina 25 (IL-25), citochine che svolgono anch'esse ruoli importanti nelle patologie allergiche e nell'infiammazione T2 (7, 8). Ci sono molteplici mediatori che regolano positivamente il rilascio di TSLP, tra cui IL-4, IL-5, IL-13, oltre che il fattore di necrosi tumorale (TNF), l'interleuchina 1 beta (IL-1beta) e l'IL-25 (9). Quest'ultimo aspetto spiega la rilevanza di TSLP nel contesto delle patologie allergiche di tipo cronico, ossia dove vi è un continuo mantenimento di questo stato infiammatorio. Diverse cellule producono e rilasciano TSLP: tra queste ricordiamo i mastociti (cellule del sistema immunitario innato classicamente noti per attivarsi nei contesti allergici), che rappresentano anche un importante regolatore dell'infiammazione. È stato infatti dimostrato che mastociti attivati tramite legame delle IgE al recettore ad alta affinità, che essi esprimono in membrana, rilasciano alti livelli di TSLP (10). In letteratura è stato riportato che anche le DCs, stimulate tramite recettori *toll-like* (TLRs) e IL-4 sono in grado di produrre TSLP, oltre che a esserne responsive; questo è stato osservato sia mediante stimolazione *in vitro*

delle cellule che in modello di allergia *in vivo* (11).

In letteratura sono descritte due isoforme di TSLP: una lunga, costituita da 159 aminoacidi, corrispondente anche alla forma murina, che si trova aumentata negli stati infiammatori, e una corta, composta da 63 aminoacidi e prodotta in modo costitutivo dagli epitelii (12, 9). La

forma lunga è ritenuta essere maggiormente responsabile dell'esacerbazione degli stati allergici; diversamente, in alcune patologie oncologiche quali cancro ovarico e dell'endometrio, la forma corta sembra essere responsabile della promozione della crescita tumorale (13).

Le svariate funzioni di TSLP si spiegano dal fatto che vi è un ampio spettro di



Figura 2

Recettore di TSLP e segnale intracellulare che porta alla produzione di citochine dell'infiammazione T2

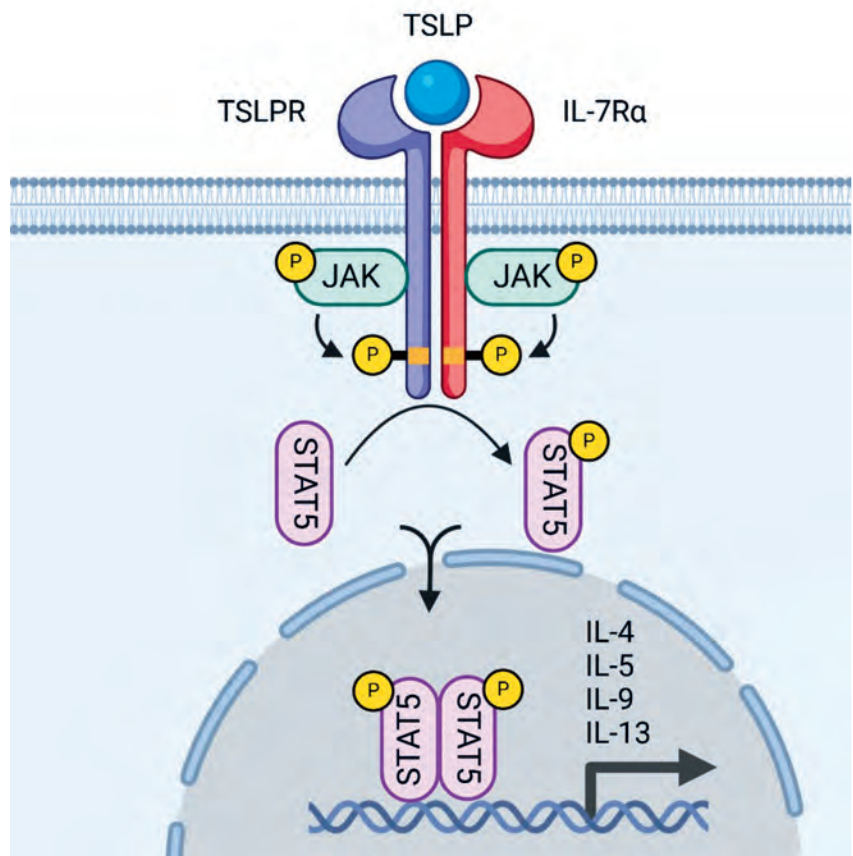


Immagine creata su BioRender.com sulla base di immagine da fonte (9).



Tabella 1

Terapie per pazienti con asma grave

Anticorpo monoclonale	Target molecolare
Omalizumab	anti-IgE
Mepolizumab, Reslizumab	anti-IL5
Benralizumab	anti-IL5R
Dupilumab	anti-IL4R α

R Recettore

cellule del sistema immunitario (e non solo) sulle quali TSLP può legarsi condizionandone il funzionamento biologico. Oltre ai linfociti B e T, del lungo elenco fanno parte le DCs, i neutrofili, i mastociti, gli eosinofili, i basofili, le ILC appartenenti al gruppo 2 (ILC2s), le cellule T *natural killer*, nonché cellule muscolari e cellule tumorali (9) (Figura 1).

TSLP è paraloga dell'interleuchina 7 (IL-7) con la quale condivide la capacità di legame al recettore IL-7R α (14). Il segnale intracellulare è mediato dal legame di TSLP con il proprio recettore, un eterodimero composto da IL-7R α e da TSLPR (TSLP *receptor*), che attiva importanti vie di segnali intracellulari quali la via delle chinasi Giano (JAK), che a loro volta attivano l'attivatore della trascrizione 5 (STAT5) e vie di trasduzione del segnale come MAP-chinasi. Come risultato finale, le cellule bersaglio producono aumentati livelli di citochine IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, creando così una sorta di loop che esacerba l'infiammazione allergica (Figura 2).

TSLP gioca quindi un ruolo di primaria

importanza nel contesto delle malattie di tipo allergico, dove l'infiammazione T2 è un tratto caratteristico. Uno stato infiammatorio di tipo 2 tende a realizzarsi tramite una precisa sequenza temporale: dapprima si ha sviluppo di dermatite atopica, seguita dall'insorgenza delle allergie alimentari, per evolvere in determinati casi in una patologia (cronica) delle vie aeree che può sfociare nell'asma.

TSLP, in concerto con le altre citochine epiteliali, è considerata sia promotrice che propagatrice degli stati allergici (8). Le allarmine alla base dell'infiammazione T2 in questo contesto vengono indotte dall'esposizione agli allergeni e sono pertanto elementi critici degli stati allergici. In maniera analoga all'azione dell'IL-33, TSLP induce aumento di espressione di molecole co-stimolatorie sulle DCs favorendo così a sua volta la polarizzazione delle cellule T helper (Th) di tipo 2 (15). Il rilascio di citochine Th2 è anche indotto per legame diretto di TSLP su mastociti, ILC2s e macrofagi.

Prima di passare alla descrizione dei

ruoli di TSLP nei contesti allergici, per completare il quadro descrittivo delle funzioni di TSLP, ricordiamo che la citochina, potenziando risposte T2, partecipa anche alla risoluzione delle infezioni batteriche da stafilococco e streptococco, infezioni da elminti e da infezioni virali, il tutto orchestrando le funzioni delle cellule del sistema immunitario (9).

3.1 TSLP nella dermatite atopica e nelle allergie alimentari

La AD, o eczema atopico, è una patologia infiammatoria a carattere generalmente cronico della pelle caratterizzata da prurito ed eritema cutaneo. TSLP è estremamente espressa nelle lesioni della AD; sono state identificate varianti geniche di TSLP associate a minor sviluppo di AD nei bambini, mentre altre varianti sono associate ad aumentato rischio di sviluppare la patologia (16, 17, 9). Dal punto di vista terapeutico è interessante il fatto che alcune mutazioni genetiche di TSLP sono associate a maggior persistenza di malattia pur in concomitanza con trattamenti terapeutici (10, 16). Per quanto concerne la sintomatologia, TSLP sembra coprire un ruolo non solo indiretto nell'induzione del prurito (ossia tramite attivazione di cellule capaci a loro volta di agire sulla stimolazione neuronale), ma anche pruritogenico diretto. Vi sono infatti dati che mostrano che TSLP è direttamente responsabile dell'attivazione di neuroni sensoriali positivi per TRPA1 (18). Le allergie alimentari tendono a svilupparsi precocemente nei bambini e si manife-



stano frequentemente in seguito a sviluppo di AD. Da queste osservazioni è stato ipotizzato che la sensibilizzazione cutanea agli allergeni sia determinante nel contesto delle allergie alimentari. Tuttavia, a differenza dei ruoli di TSLP come importante induttore dell'AD, nelle risposte allergiche del tratto intestinale si è ipotizzato che TSLP possa ricoprire ruoli meno rilevanti nell'induzione (dove, ad esempio, l'IL-33 sembra essere più determinante) quanto piuttosto nel mantenimento (19).

3.2 TSLP nell'asma

Ci sono diverse evidenze che mettono in luce una forte associazione tra elevati

livelli di TSLP, IL-33 e citochine dell'infiammazione T2 in pazienti che soffrono di asma non controllata (20). Come per le condizioni descritte precedentemente, sono emerse correlazioni tra l'esistenza di mutazioni a carico del gene di TSLP e il rischio di sviluppare l'asma (21, 22); è stato osservato che le isoforme geniche di TSLP possono giocare un ruolo nella manifestazione dell'asma non controllata (23). Nei pazienti asmatici vi è aumento di espressione del recettore di TSLP sulle ILC2, le quali in maniera innata rilasciano citochine T2. In questo contesto, TSLP sinergizza e potenzia l'attivazione mediata da IL-33 e IL-25. Nell'asma grave, rispetto alle

forme più moderate, si osservano più alti livelli di ILC2, nonostante gli elevati livelli di corticosteroidi impiegati nel trattamento. Vi è un lavoro che suggerisce una funzione di TSLP nell'indurre resistenza delle ILC2 ai corticosteroidi; nello specifico, gli effetti inibitori del farmaco antinfiammatorio desametasone sulle ILC2 sarebbero ridotti in presenza di alti livelli di TSLP e IL-7 (24). Nell'asma grave o non controllata gli eosinofili sono aumentati in numero e si ritrovano in stato attivato, caratteristica critica nel guidare i cambiamenti fisiologici e il rimodellamento delle vie aeree. TSLP riveste un ruolo primario nell'attivazione degli eosinofili, favorendone la

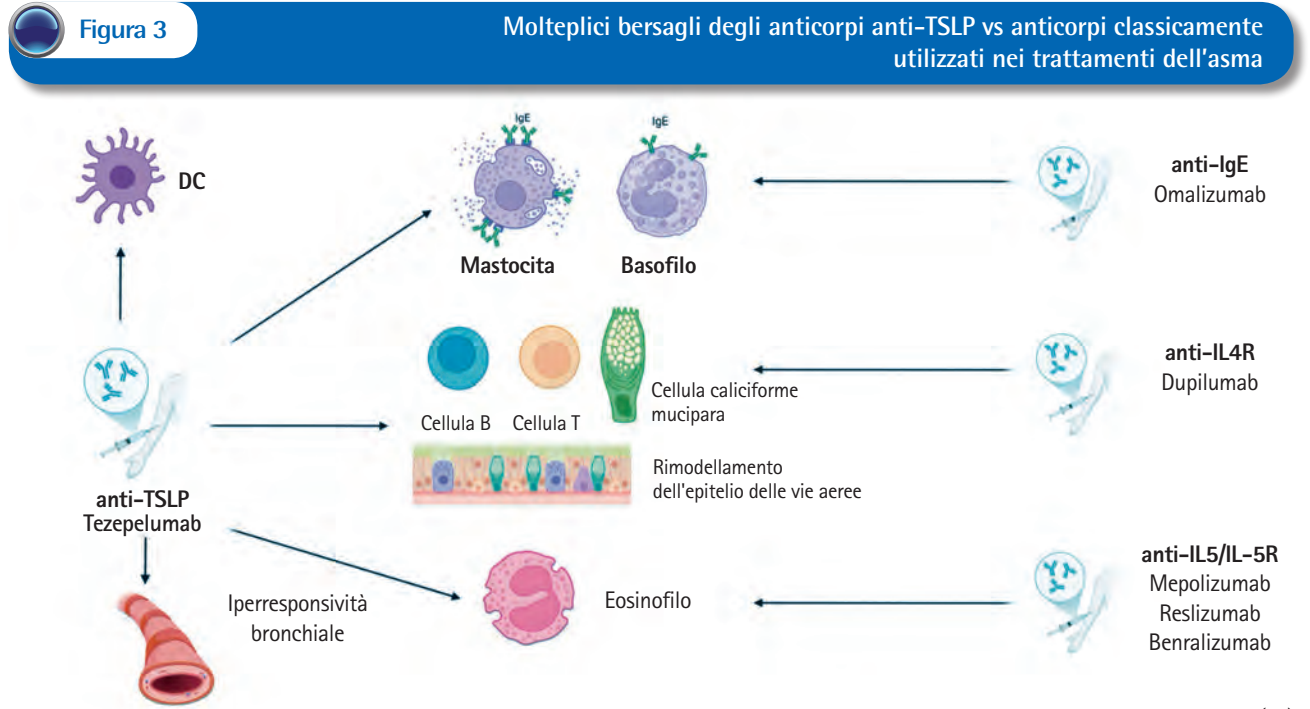


Immagine creata su BioRender.com sulla base di immagine da fonte (34).



Tabella 2

Trial clinici coinvolgenti tezepelumab nelle patologie allergiche

Nome del trial clinico	Codice del trial (clinicaltrials.gov)	Fase	Num. di partecipanti	Patologia	Principali conclusioni del trial
	NCT01405963	1b	31	Asma atopica lieve	Diminuzione della broncocostrizione indotta da allergeni e dell'infiammazione delle vie aeree.
UPSTREAM-COPD	NCT05507242	2	40	Asma in pazienti adulti trattati con ICS (+/- LABA)	Calo degli eosinofili nel tratto respiratorio e nel sangue. Miglioramento dell'irritabilità delle vie aeree.
CASCADE	NCT03688074	2	116	Asma (da moderata a grave)	Miglioramento dell'irritabilità delle vie aeree. Riduzione degli eosinofili nella sottomucosa delle vie aeree.
	NCT03809663	2	251	Dermatite atopica	Lo studio non ha raggiunto livelli di efficacia prestabiliti per la popolazione di pazienti presi in esame.
PATHWAY	NCT02054130	2b	550	Asma (da moderata a grave)	Riduzione delle recrudescenze annuali di eosinofilia e del marcatore di infiammazione FeNO.
NAVIGATOR	NCT03347279	3	1061	Asma (da moderata a grave)	Riduzione delle recrudescenze annuali, delle conte degli eosinofili e del marcatore di infiammazione FeNO.
NOZOMI	NCT04048343	3	65	Asma (da moderata a grave)	Efficacia e sicurezza sono stati confermati in pazienti asmatici giapponesi.
DESTINATION	NCT03706079	3	966	Asma (da moderata a grave)	Dati di efficacia e sicurezza a lungo termine vengono confermati.
SOURCE	NCT03406078	3	150	Asma dipendente da OCS	Riduzione delle recrudescenze annuali e riduzione di OCS per pazienti aventi eosinofilia ≥ 150 cellule/ μ l.
VECTOR	NCT05062759	3b	70	Adolescenti e giovani adulti asmatici (asma da moderata a grave) vaccinati per l'influenza	Non vi è stata soppressione della risposta anticorpale in adolescenti e giovani adulti vaccinati per l'influenza durante trattamento con tezepelumab.

ICS corticosteroidi inalatori; LABA beta agonisti a lunga durata d'azione; FeNO ossido nitrico esalato; OCS corticosteroidi orali.



sopravvivenza e l'accumulo nel tessuto e inducendo il rilascio di altre citochine e chemochine pro-infiammatorie quali IL-6, CCL2, CXCL8 (20). Nell'asma eosinofila i pazienti hanno in genere elevati livelli di IL-4 a livello dell'epitelio delle vie aeree; questa citochina non solo gioca ruoli diretti nel favorire il danno epiteliale alterando la permeabilità, ma anche aumentando direttamente i livelli di TSLP e IL-33 ed esacerbando ulteriormente la risposta Th2 (25). Mastociti che rilasciano il contenuto dei loro granuli tramite attivazione IgE-dipendente (si parla quindi di istamina, eparina, citochine, leucotrieni etc.) giocano un ruolo fondamentale nel favorire l'instaurarsi dell'asma allergica ed eosinofila. Come già menzionato, i mastociti sono sia responsivi al legame di TSLP che sorgente della citochina stessa: si instaura così una sorta di circolo infiammatorio autocrino. Il mastocita rappresenta quindi un importante bersaglio su cui agire per trattare l'asma alimentata da TSLP. Un altro tipo cellulare del sistema immunitario che rappresenta un bersaglio di TSLP nell'asma allergica sono i macrofagi delle vie aeree. Questo si spiega nel fatto che TSLP promuove differenziazione, produzione di citochine e di fattori pro-angiogenici come il fattore di crescita endoteliale (VEGF) da parte dei macrofagi, favorendo il rimodellamento bronchiale. Non solo, è stato anche dimostrato che TSLP può essere prodotto dai macrofagi opportunamente stimolati (tramite, ad esempio, lipopolisaccaride e IL-4) andando così a trattenere un altro circolo "vizioso" dell'infiammazione autoalimentante (26). Le DCs sono un

altro importante bersaglio di TSLP, che può indurre l'espressione di molecole co-stimolatorie su queste cellule a loro volta fondamentali per mediare il differenziamento delle cellule T a Th2. È anche riportato che TSLP può indurre polarizzazione delle cellule Th2 tramite legame diretto (27).

Vi sono infine fenotipi di asma, sia di grado moderato che grave, che non sono caratterizzati da infiammazione eosinofila ma mediati invece da neutrofili e linfociti T produttori IL-17. Anche in questi contesti TSLP entra in gioco; infatti, è stato osservato che TSLP promuove il differenziamento delle cellule Th17 attraverso l'attivazione delle DCs (20).

3.3 TSLP e cancro

Un segnale deregolato di TSLP non è stato osservato solo in contesti infiammatori di tipo allergico. Vi sono contesti tumorali in cui una predominante infiammazione T2 è associata a una prognosi più infausta, e deregolazioni di TSLP stessa sono state correlate all'insorgenza e mantenimento di tumori sia solidi che ematologici. Diversi anni fa un interessante lavoro, volto ad analizzare il microambiente tumorale immunitario in pazienti affetti da cancro del pancreas, ha messo in luce come vi fosse una minor sopravvivenza dei pazienti presentanti infiammazione di tipo 2 indotta da TSLP. Nello specifico, è stato determinato che TSLP veniva prodotta da fibroblasti associati al tumore stimolati da TNF- α e IL-1 β . Inoltre, DCs stimolate da TSLP sono state osservate nello stroma tumorale e nei linfonodi drenanti il tumore. Le

DCs, a loro volta, promuoverebbero l'attivazione delle Th2 presentanti specificità verso antigeni tumorali, in ultima istanza responsabili dell'azione fibrotica pro-tumorale (28). Anche nel contesto del cancro mammario metastatico sono emersi ruoli di TSLP come fattore pro-tumorale prodotto dalle cellule tumorali stesse, in grado di plasmare un microambiente tumorale di tipo Th2 (29). Tuttavia, è corretto sottolineare il fatto che altri ricercatori hanno messo in dubbio il fatto che TSLP abbia un ruolo così determinante nel contesto del cancro mammario (30). Mutazioni geniche che inducano maggior espressione di TSLPR sono state inoltre evidenziate in una buona percentuale di pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta, in particolare in coloro che presentano il cosiddetto cromosoma Philadelphia (ossia con traslocazione genica 9-22 BCR-ABL) (31, 32). Strategie terapeutiche volte a bersagliare TSLPR over-espresso nelle cellule di leucemia linfoblastica sono state testate con successo in modello di xenograft murino (ossia tramite trapianto di cellule tumorali umane iniettate endovena nel topo) sfruttando la tecnologia dei recettori chimerici dell'antigene delle cellule T (CAR T). Questa rappresenta una nuova e promettente tipologia di immunoterapia che prevede l'ingegnerizzazione dei linfociti T (del soggetto che si intende trattare) a esprimere in membrana il recettore antigenico che si intende bersagliare sulle cellule tumorali; le CAR-T, una volta reinfuse nel paziente, individuano l'antigene tumorale e attaccano le cellule cancerose. In questo specifico



studio le CAR-T riconoscono il recettore di TSLP e inducono la morte delle cellule leucemiche (33).

4. Tezepelumab: anticorpo monoclonale che bersaglia direttamente il recettore di TSLP

I pazienti con asma grave sono a rischio di ospedalizzazione. Per i pazienti di questo tipo, che presentano asma allergica a fenotipo altamente infiammatorio (T2) vi sono terapie che prevedono l'uso di anticorpi monoclonali volti a neutralizzare le IgE, sequestrare singole citochine come l'IL-5 o a bloccare il segnale indotto dal legame ai recettori dell'IL-5 e dell'IL-4 (34) (Tabella 1).

Recentemente è stato sviluppato il tezepelumab, un anticorpo monoclonale volto a neutralizzare l'azione di TSLP. Nello specifico si tratta di un anticorpo monoclonale che impedisce il legame di TSLP al suo recettore. Il farmaco è stato approvato nel 2021 dalla Food and Drug Administration (FDA) americana come trattamento per l'asma, seguito dal Giappone nel 2022. L'anticorpo tezepelumab (nome commerciale Tezspire®), autorizzato nel 2022 dall'agenzia per i medicinali europea (EMA), è previsto per trattare l'asma di adulti e adolescenti superiori a 12 anni di età affetti da asma grave, in particolare quella non controllata da corticosteroidi per inalazione ad alto dosaggio in combinazione con un altro farmaco previsto per il trattamento dell'asma (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>).

Il più importante vantaggio del trat-

tamento dell'asma con tezepelumab è rappresentato dal suo ampio spettro d'azione, ovvero dal fatto che un singolo farmaco sia in grado di sopprimere una varietà di cascate infiammatorie inibendo contemporaneamente l'attivazione di mastociti, basofili, eosinofili, cellule B e T, cellule dendritiche e l'iperresponsività bronchiale (34) (Figura 3).

Questo può contribuire a sopprimere notevolmente l'infiammazione T2 rispetto ad altri trattamenti con anticorpi monoclonali come proposto da studi di meta-analisi (35).

Va sottolineato che gli anticorpi monoclonali elencati in Tabella 1, avendo come bersagli citochine o anticorpi strettamente legati all'infiammazione T2, sono di scarsa utilità nel trattamento di asma non controllata non di tipo T2. Al contrario, tezepelumab sembra rappresentare un valido trattamento per pazienti che non presentano infiammazione T2 ma con infiammazione maggiormente guidata dalle Th17. La spiegazione biologica risiederebbe nel fatto che in questi pazienti TSLP favorirebbe il differenziamento in cellule Th17 producendo IL-17, IL-21 e IL-22. Questo effetto è mediato dall'azione delle citochine IL-1 β , IL-6, IL-23 e il TGF- β . In particolare, le citochine delle Th17, contribuendo alla patogenesi dell'asma bronchiale non T2, agiscono direttamente sulle cellule epiteliali per favorire la produzione di fattori che a loro volta favoriscono l'infiammazione neutrofila (35–37). Ad oggi, nei pazienti affetti da asma eosinofilo moderato, una terapia anti-TSLP ha dato buoni risultati nel mitigare la broncocostrizione delle

vie aeree e nel ridurre il numero di eosinofili circolanti e presenti nell'espettorato (38). Nel 2021, un importante studio di fase 3 (NAVIGATOR trial), ha dimostrato l'efficacia del trattamento con tezepelumab per i pazienti con asma grave rispetto al gruppo di controllo in termini di funzionalità polmonare e di infiammazione (anche nei casi con minor livello di eosinofilia) (39).

È però importante sottolineare che tezepelumab non ha dato risultati particolarmente incoraggianti in trial clinici di fase 2 nel trattamento di AD da grave a moderata (40). Inoltre, per completezza, è utile considerare che, dal momento che molte delle funzioni di TSLP sono sovrapponibili a quelle indotte dagli aumentati livelli di IL-33, le strategie terapeutiche volte a interferire con l'attività biologica di quest'ultima allarmina sono altrettanto interessanti e promettenti per il trattamento degli stati allergici, e in particolare dell'asma grave (41). I trial clinici più rilevanti che hanno coinvolto tezepelumab nelle patologie allergiche, ben riassunti nelle review (9, 34), sono elencati in Tabella 2.

5. Conclusioni

TSLP, essendo implicato in un ampio spettro di patologie ma anche nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria, è un importante marcatore predittivo di severità patologica, nonché un promettente target terapeutico. I dati clinici sono concordi nell'indicare TSLP come elemento motore dell'asma. Interferendo con la sua azione si può ottenere un ripristino delle condizioni omeostatiche a livello delle vie aeree. Tra le evidenze



scientifiche più importanti rientra sicuramente il risultato incoraggiante che ha dato il trattamento anti-TSLP tramite tezepelumab nei casi non controllati di asma eosinofila. Inoltre, i benefici ottenuti anche nel trattamento dell'asma non eosinofila mettono in luce come TSLP possa contribuire non solo nell'infiammazione T2 come per lungo tempo si è pensato, ma anche in quella

T2-indipendente. Il dato è promettente, dal momento che ad oggi per questi pazienti non sono a disposizione terapie alternative con efficacia comprovata. Restano, tuttavia, alcuni elementi da approfondire: ad esempio, non è totalmente chiaro se l'isoforma più corta di TSLP (le cui funzioni non sono ancora del tutto delineate) sia anch'essa bersaglio degli anticorpi anti-TSLP in clini-

ca. Inoltre, l'efficacia e la sicurezza del trattamento a lungo termine (per periodi superiori ai due anni), così come l'interferenza sistemica con TSLP (ossia in siti anatomici distali rispetto le vie aeree), sono da valutare opportunamente. Si ricorda infatti che TSLP, in alcuni contesti, riveste funzioni considerate protettive, come ad esempio nella difesa contro alcune tipologie di infezione.



Bibliografia

1. Wang J, Zhou Y, Zhang H, et al. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. 8, 138.
2. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res. Pract.* 2021. 7, 16.
3. Moore WC, Bleecker ER, Douglas CE, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. 119, 405-413.
4. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2016. 116, 37-42.
5. Maspero J, Adir Y, Al-ahmad M, et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022. 8, 00576-02021.
6. Ishmael L, Casale T, Cardet J. C. Molecular Pathways and Potential Therapeutic Targets of Refractory Asthma. *Biology.* 2024. 13, 583.
7. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity.* 2015. 43, 29-40.
8. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat. Immunol.* 2019. 20, 1603-1609.
9. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat. Rev. Immunol.* 2023. 23, 24-37.
10. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.* 2002. 3, 673-680.
11. Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Is Produced by Dendritic Cells. *J. Immunol.* 2011. 187, 1207-1211.
12. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Functional Analysis of the Thymic Stromal Lymphopoietin Variants in Human Bronchial Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. 40, 368-374.
13. Chan LKY, Lau TS, Chung KY, et al. Short-Form Thymic Stromal Lymphopoietin (sTSLP) Is the Predominant Isoform Expressed by Gynaecologic Cancers and Promotes Tumour Growth. *Cancers.* 2021. 13, 980.
14. Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, et al. Molecular Cloning and Biological Characterization of a Novel Murine Lymphoid Growth Factor. *J. Exp. Med.* 2000. 192, 671-680.
15. Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J. Exp. Med.* 2005. 202, 1213-1223.
16. Chang J, Mitra N, Hoffstad O, et al. Association of Filaggrin Loss of Function and Thymic Stromal Lymphopoietin Variation With Treatment Use in Pediatric Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2017. 153, 275.
17. Wang JJ, Wu LSH, Lockett GA, et al. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2016. 116, 139-145.e1.
18. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch. *Cell.* 2013. 155, 285-295.



Bibliografia

19. Han H, Roan F, Johnston LK, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol.* 2018. 11, 394–403.
20. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2020. 24, 777–792.
21. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. 124, 222–229.
22. Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Avila L, et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex specific fashion. *Allergy.* 2010. 65, 1566–1575.
23. Moorehead A, Hanna R, Heroux D, et al. A thymic stromal lymphopoietin polymorphism may provide protection from asthma by altering gene expression. *Clin. Exp. Allergy.* 2020. 50, 471–478.
24. Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. 141, 257–268.e6.
25. Gao W, Gong J, Mu M, et al. The Pathogenesis of Eosinophilic Asthma: A Positive Feedback Mechanism That Promotes Th2 Immune Response via Filaggrin Deficiency. *Front. Immunol.* 2021. 12, 672312.
26. Canè L, Poto R, Palestra F, et al. TSLP is localized in and released from human lung macrophages activated by T2-high and T2-low stimuli: relevance in asthma and COPD. *Eur. J. Intern. Med.* 2024. 124, 89–98.
27. Rochman Y, Dienger-Stambaugh K, Richgels PK, et al. TSLP signaling in CD4 + T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. *Sci. Signal.* 2018. 11, eaam8858.
28. De Monte L, Reni M, Tassi E, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. *J. Exp. Med.* 2011. 208, 469–478.
29. Olkhanud PB, Rochman Y, Bodogai M, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Is a Key Mediator of Breast Cancer Progression. *J. Immunol.* 2011. 186, 5656–5662.
30. Ghirelli C, Sadacca B, Reyat F, et al. No evidence for TSLP pathway activity in human breast cancer. *Oncolimmunology.* 2016. 5, e1178438.
31. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009. 41, 1243–1246.
32. Russell LJ, Capasso M, Vater I, et al. Deregulated expression of cytokine receptor gene, CRLF2, is involved in lymphoid transformation in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2009. 114, 2688–2698.
33. Qin H, Cho M, Haso W, et al. Eradication of B-ALL using chimeric antigen receptor-expressing T cells targeting the TSLPR oncoprotein. *Blood.* 2015. 126, 629–639.
34. Kurihara M, Kabata H, Irie M, et al. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergol. Int.* 2022. 72, 24–30.
35. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, et al. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells.* 2022. 11, 819.
36. Xie Y, Abel PW, Casale TB, et al. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. 149, 467–479.
37. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin. Exp. Allergy.* 2009. 39, 89–100.
38. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N. Engl. J. Med.* 2014. 370, 2102–2110.
39. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021. 384, 1800–1809.
40. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. 80, 1013–1021.
41. Calderon AA, Dimond C, Choy DF, et al. Targeting interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin pathways for novel pulmonary therapeutics in asthma and COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2023. 32, 220144.



RECENSIONI

Anafilassi ad allergeni aerodispersi: un nemico invisibile

Airborne anaphylaxis: highlighting an invisible enemy

Ridolo et al. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 22(5), 283-290 (2022). DOI: 10.1097/ACI.0000000000000848

In questa rassegna gli autori richiamano l'attenzione su un problema spesso sottovalutato: l'anafilassi indotta da allergeni aerodispersi (*airborne anaphylaxis*, AA). L'anafilassi, la più severa delle reazioni allergiche, può mettere a rischio la vita del paziente e richiede un intervento immediato. È più comunemente causata da ingestione di cibo, uso di farmaci e punture di imenotteri, ma in alcuni casi può essere scatenata dall'inalazione di allergeni presenti nell'aria. Non vi sono dati epidemiologici sull'AA negli adulti, ma è stato osservato che in bambini con reazioni anafilattiche al cibo circa il 6% dei casi era dovuto all'esposizione ad allergeni alimentari in forma di aerosol (8% per ingestione, 16% per contatto cutaneo).

I lavori in letteratura sull'AA sono piuttosto limitati e presentano principalmente singoli casi clinici. Gli autori hanno raccolto e ordinato i dati disponibili per fornire una panoramica delle potenziali cause di AA. Gli studi sono presentati in base alla fonte allergenica: i più importanti sono gli alimenti, che rappresentano anche una delle maggiori cause di anafilassi in generale, e i farmaci, con interessanti sovrapposizioni tra le due classi. Una breve sezione alla fine del lavoro è dedicata alle review pubblicate sull'argomento.

Riguardo agli allergeni alimentari, in uno studio su 1411 bambini canadesi con allergia alle arachidi il tasso di incidenza annuale di reazioni allergiche dopo esposizione accidentale alle arachidi era 12,5%, con il 4,8% delle reazioni dovute a inalazione. L'induzione di reazioni allergiche (con segni clinici di anafilassi) alle arachidi attraverso inalazione è stato anche confermato in uno

studio su topi esposti a farina di arachidi per via intranasale. Il potenziale rischio di AA legata alle arachidi è anche alla base della scelta di diverse compagnie aeree di non offrirle più come snack ai passeggeri.

La dispersione degli allergeni alimentari in aria e la successiva esposizione a essi può avvenire per vie diverse; una delle principali è legata alla cottura dei cibi, come esemplificato anche da due casi di AA correlati all'esposizione ai vapori di cottura delle lenticchie, e dal caso di un bambino di 8 anni con grave AA causata dall'inalazione dei vapori di cottura del riso. Un'altra via di esposizione ad allergeni alimentari aerodispersi in cucina è l'uso di preparazioni in polvere. Gli autori riportano il caso di due bambini con allergia alle proteine dell'uovo che hanno avuto una reazione anafilattica grave solo perché si trovavano nella stessa stanza (senza contatto diretto) dove veniva preparata una pavlova, un dessert a base di meringa, utilizzando un preparato contenente albume in polvere; oppure, come nel caso di due bambini, di 6 e 3 anni, esposti accidentalmente a polvere di ginseng americano (SPT positivo al ginseng americano per il primo paziente, mentre nel secondo il test di provocazione orale non ha indotto reazioni allergiche IgE-mediate).

Gli autori riportano poi altri casi curiosi, come quello di una donna con allergia alimentare all'aneto che ha manifestato sintomi solo per l'odore dei cibi preparati con quest'erba aromatica, e il caso di un bambino con reazioni gravi ai fichi (prurito agli arti superiori e al viso, edema delle palpebre e delle labbra, tosse, dispnea e disfagia) mentre colpiva i frutti sotto un albero di fico con una racchetta da tennis.

L'allergia agli allergeni alimentari aerodispersi si manifesta anche nel contesto occupazionale: un esempio è quello di una lavoratrice in un'azienda di coltivazione di funghi *Pleurotus ostreatus*, che a seguito dell'esposizione costante al fungo e alle sue spore ha sviluppato una AA. L'allergia specifica è stata confermata da prick-to-prick test e da test di provocazione per via inalatoria.

Va sottolineato che, a volte, la causa scatenante dell'AA non è facilmente individuabile perché non immediatamente riconducibile all'alimento. Ne sono un esempio



i parassiti: nel lavoro vengono riportati i casi di un paziente che ha sviluppato AA dopo inalazione di polvere di piselli infestati dal coleottero *Bruchus pisorum*, e quello di una paziente con allergia verso *Anisakis simplex* (un parassita di pesci e altri prodotti ittici) che ha sviluppato prurito, edema della lingua, tosse e dispnea solo stando di fronte a una pescheria.

Al contrario, alcuni allergeni di origine alimentare possono in realtà essere alla base di AA veicolata da farmaci. È il caso, ad esempio, delle proteine del latte contaminanti del lattosio usato come eccipiente in diversi formulazioni farmaceutiche. Si cita il caso di un paziente pediatrico allergico al latte che ha avuto una AA dopo aver assunto un farmaco in forma di polvere per inalazione (Inavir®) contro l'influenza. Indagini di laboratorio hanno messo in evidenza la presenza di tracce di β -lattoglobulina nel farmaco. Una reazione analoga è stata descritta per la lecitina di soia usata come eccipiente in alcuni farmaci con attività broncodilatatrice (ipratropio bromuro) inalatoria. In questo caso, la paziente era allergica a soia e arachidi. Altri studi a livello sperimentale sui topi sembrano suggerire che anche dei virus respiratori possono avere un ruolo nello scatenamento di un'AA.

I farmaci di per sé costituiscono un altro gruppo importante di fattori in grado di indurre AA. I casi clinici individuati dagli autori riguardano in particolare anestetici come lidocaina per aerosol e sevoflurano. Anche a livello occupazionale l'esposizione per via aerea può giocare un ruolo nello scatenamento di una AA, come nel caso di tre soggetti con reazioni alla clorexidina, ovvero il caso di un'infermiera esposta a basse dosi per via inalatoria del farmaco cefuroxime assunto per trattare infezioni respiratorie.

Gli autori riportano poi casi interessanti legati ad altri agenti come il lattice (spesso legato all'utilizzo di guanti in ambito ospedaliero) e allergeni derivati da animali da compagnia come porcellino d'india e coniglio.

In conclusione, gli autori sottolineano che l'AA può rimanere non diagnosticata o sottovalutata, e solo un'anamnesi dettagliata può consentire di individuare la causa scatenante. Inoltre, è importante indirizzare il pa-

ziente a uno specialista in allergologia che possa aiutarlo sia a riconoscere rapidamente i sintomi e gestire la fase acuta che a informare lo stesso di evitare l'esposizione a specifici fattori di rischio (es. vapori di cottura dell'alimento o di farmaci a uso inalatorio) potenzialmente presenti anche in ambienti comuni come quello domestico o lavorativo.

Ruolo della vitamina D endogena nell'immunoterapia allergene-specifica

Vitamin D Role in Childhood Mite Allergy and Allergen Immunotherapy (AIT)

Petrarca C, Viola D. *Biomedicines*. 2023;11(6):1700. doi: 10.3390/biomedicines11061700

In questo lavoro gli autori presentano uno studio diretto a chiarire l'eventuale influenza della vitamina D (VD) sugli esiti clinici dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT) per l'allergia agli acari della polvere domestica (*house dust mite*, HDM) in pazienti pediatriche. L'AIT è in grado di modificare il decorso della malattia allergica, inducendo una tolleranza duratura nei confronti dell'allergene scatenante. L'AIT sembra agire promuovendo la differenziazione, attivazione e maturazione di cellule T regolatorie (Treg) allergene-specifiche che, di conseguenza, aumentano la produzione della citochina inibitoria IL-10 e del TGF- β . L'AIT induce uno switch della risposta immunitaria dal tipo Th2 al tipo Th1, riducendo la produzione di anticorpi IgE e aumentando i livelli di anticorpi bloccanti, come gli anticorpi IgG4. In un lavoro precedente gli autori avevano dimostrato l'efficacia dell'AIT per HDM per via sublinguale (SLIT) nel promuovere un aumento delle Treg memoria-funzionali, caratterizzate da un maggior numero di marcatori funzionali inibitori di superficie associati a una significativa attività soppressiva (1).



Va tuttavia considerato che l'AIT può durare anche fino a cinque anni e può non avere successo sulla totalità dei pazienti. Nel tentativo di sviluppare un approccio terapeutico in grado di potenziare l'attività immunomodulante dell'AIT e di favorirne gli effetti terapeutici l'attenzione si è concentrata sulla vitamina D3 (1,25-diidrossivitamina D; VD3), forma attiva della vitamina D (VD), che è nota per la sua capacità di modulare la risposta immunitaria. Alcuni studi hanno mostrato che la VD promuove la maturazione delle Treg inducendo l'espressione di superficie e/o la secrezione di citochine inibitorie, che giocano un ruolo importante nel controllo dell'allergia; inoltre sembra esercitare un'attività bloccante indiretta sulla proliferazione delle cellule effettrici Th2 e inibire la proliferazione delle cellule B e la loro differenziazione in cellule secernenti anticorpi. In uno studio su un modello murino di allergia a HDM, Petrarca e collaboratori hanno osservato un effetto adiuvante della supplementazione di VD3, quando somministrata in combinazione con l'immunoterapia con l'allergene maggiore di *D. pteronyssinus*, *Der p 1* (2). Il ruolo della VD endogena nel migliorare l'AIT non è stato finora preso in considerazione. In questo articolo vengono presentati i risultati di un'analisi a posteriori (*post-hoc*) su bambini con allergia respiratoria a HDM, condotta per valutare l'influenza della VD sull'esito clinico dell'AIT e/o sulla funzionalità delle cellule Treg. Lo studio ha incluso 165 pazienti pediatrici (età $10,4 \pm 3,1$ anni; 51,5% maschi), con diagnosi di allergia a HDM, sintomatici, trattati presso l'Unità di Allergologia e Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Universitario di Chieti (Italia), tra settembre 2019 e giugno 2021. I bambini erano stati sottoposti a terapia standard o a SLIT con l'allergoide monomerico LAIS® (Lofarma S.p.A).

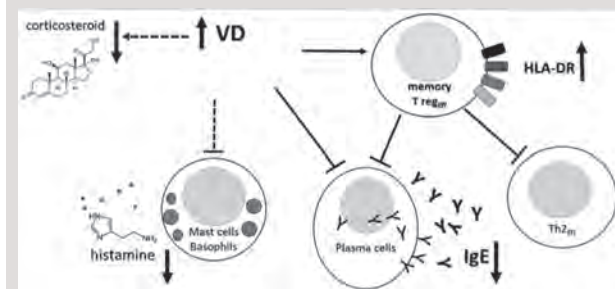
Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di tre diverse coorti di pazienti:

- **Post-hoc analisi 1:** 70 pazienti trattati solo con terapia standard per il controllo dei sintomi (tutti con antistaminici orali e 44 con corticosteroidi per via inalatoria/beta-2-agonisti a lunga durata d'azione, ICS-LABA). Le *Der f* IgE e *Der p* IgE erano, rispettivamente, $48,5 \pm 35$ kUA/L e $59,3 \pm 33,6$ kUA/L. Il valore medio della VD nel siero alla diagnosi (22 ng/mL), misurata con metodo ELISA, è stato preso come



Figura 1

Possibile ruolo della VD nel contesto di un'AIT efficace in bambini con bassa VD



cut-off per definire i due gruppi con VD più bassa ($N=38$) e più alta ($N=32$). L'analisi statistica comparativa (mediante test dei segni per ranghi di Wilcoxon) ha mostrato che il gruppo con VD più bassa aveva un livello significativamente più alto ($p < 0,05$) di IgE (totali e specifiche), necessitava più frequentemente di ICS-LABA (84% vs 37,5%), e riportava sintomi più severi (su una scala analogica visiva, VAS, da 0 a 10).

- **Post-hoc analisi 2:** 60 pazienti trattati con AIT per 12 mesi, con valori pre-AIT di *Der f* IgE e *Der p* IgE pari a, rispettivamente, $49,4 \pm 33$ kUA/L e $60,2 \pm 34,1$ kUA/L; tutti i bambini assumevano antistaminici orali e il 64% anche ICS-LABA. Per definire due sottogruppi è stato considerato come *cut-off* il valore medio di VD endogena post-AIT (27 ng/mL). L'analisi non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi nell'esito clinico complessivo dell'AIT basato su un miglioramento dei punteggi clinici respiratori né nei livelli di IgE, ma ha evidenziato una maggior riduzione dell'uso di antistaminici orali e del punteggio VAS nei pazienti con $VD \geq 27$ ng/mL.

- **Post-hoc analisi 3:** 35 bambini sottoposti ad AIT per 12 mesi divisi in due gruppi: uno che aveva ricevuto integratori di vitamina D3 (+VD3 = 19 pz) e l'altro no (-VD3 = 16 pz). Il supplemento di VD3 ha portato a un aumento significativo dei livelli serici di VD (da $25,2 \pm 2,4$ pre-trattamento a



36,1 ± 2,8 ng/mL). L'AIT è risultata efficace in entrambi i gruppi, indipendentemente dai livelli di VD3, con miglioramento di tutti i parametri clinici rilevanti (severità della rinite, uso di farmaci) e in entrambi i gruppi di pazienti è stata osservata un'induzione delle Treg effettrici periferiche di memoria. Da notare però che i pazienti +VD3 mostravano i miglioramenti maggiori dei sintomi, con una riduzione più importante dell'uso di corticosteroidi e antistaminici e dei livelli di IgE anti-*Der f*. In questo gruppo è stato osservato un aumento supplementare delle Treg effettrici periferiche di memoria.

Nel complesso, le analisi hanno rivelato un'associazione inversa tra i livelli sierici endogeni di VD e la gravità dell'allergia e l'uso di farmaci. L'AIT si è dimostrata efficace in tutti i pazienti; tuttavia, i miglioramenti più significativi sono stati osservati nei bambini con livelli di VD pienamente sufficienti (>27 ng/mL). Questo suggerisce che l'integrazione di VD3 potrebbe essere utile come supplemento nei bambini con carenza di VD sottoposti ad AIT e caratterizzati da un elevato bisogno di farmaci sintomatici. Gli autori sottolineano che la VD potrebbe potenziare la funzione inibitoria delle Treg della memoria effettrice e presentano l'ipotetico meccanismo in una figura (figura 1), e che questo ruolo merita di essere ulteriormente approfondito per valutarne l'effettiva importanza.



Bibliografia

1. Petrarca C, Lanuti P, Petrosino MI, et al. *Peripheral effector memory regulatory T cells are incremented and functionally enhanced in successful mite monomeric allergoid sublingual immunotherapy*. *Allergy*. 2021 Jul;76(7):2208-2211. doi: 10.1111/all.14692.
2. Petrarca C, Clemente E, Amato V, et al. *Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB/c mice*. *Clin Mol Allergy*. 2016 Aug 5;14:7. doi: 10.1186/s12948-016-0044-1.

Orticaria cronica spontanea: differenze di sesso e genere hanno un ruolo?

Is there a difference between women and men in chronic spontaneous urticaria? A systematic review on gender and sex differences in CSU patients

Preis S, et al. *World Allergy Organization Journal*, Vol. 17(11), 100974. 2024. doi:10.1016/j.waojou.2024.100974.

La medicina di genere, o medicina genere-specifica, studia l'influenza delle differenze biologiche (basate sul sesso) e socio-economiche e culturali (basate sul genere) sullo stato di salute e di malattia delle persone. Negli ultimi anni si è assistito a un notevole aumento dell'interesse per questo argomento nella ricerca clinica, con una crescente comprensione delle differenze di genere e di sesso nella prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie.

Il lavoro di Preis e colleghi si inserisce in questo contesto. Gli autori osservano che nella pratica clinica ambulatoriale un numero maggiore di donne rispetto agli uomini presenta orticaria cronica spontanea (chronic spontaneous urticaria, CSU); tuttavia, non esistono revisioni sistematiche della letteratura che affrontino le differenze di genere nella CSU. Questa malattia cutanea infiammatoria si manifesta con pomfi pruriginosi e può essere associata ad angioedema, e ha una durata superiore alle 6 settimane (Figura 1). La patogenesi è legata a due forme di autoimmunità: quella di tipo I (anticorpi IgE contro autoallergeni) e quella di tipo IIb (anticorpi IgG contro il complesso IgE/FcεRI). I cambiamenti nei livelli e nell'espressione degli ormoni sessuali possono favorire lo sviluppo di squilibri immunologici responsabili dell'insorgenza e del decorso della CSU. Mentre gli estrogeni possono stimolare l'immunità umorale e la sintesi di anticorpi, gli androgeni tendono ad avere un'azione immunosoppressiva.

Questo lavoro rappresenta la prima revisione sistematica



della letteratura disponibile su CSU che esamina le differenze di sesso e genere nei diversi aspetti della malattia (epidemiologia, caratteristiche cliniche, diagnostica, comorbidità, risposta al trattamento e qualità di vita). Gli autori hanno seguito le linee guida PRISMA (1). Per la ricerca delle pubblicazioni su PubMed Medline, Web of Science e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), è stata utilizzata una combinazione di termini riferiti a orticaria cronica e genere/sesso, senza fissare limiti temporali. Sono stati inclusi studi controllati randomizzati, coorti prospettiche e retrospettive e studi caso-controllo, mentre sono stati esclusi case report, review, abstract e lettere. Sono stati inclusi solo studi su adulti. Lo screening dei lavori individuati è stato condotto in modo indipendente da due degli autori. La ricerca ha prodotto 513 risultati, 354 dopo rimozione dei duplicati. Altri 263 studi sono stati esclusi sulla base di titolo e abstract perché non rilevanti. Dopo l'analisi del testo completo sono stati selezionati 26 lavori pubblicati tra gennaio 2004 e aprile 2023.

I risultati degli studi epidemiologici hanno evidenziato una maggior incidenza e prevalenza di CSU nelle donne rispetto agli uomini. La prevalenza di CSU era più alta in donne tra i 40 e 49 anni, mentre non vi erano differenze tra i sessi riguardo all'età dell'insorgenza. Nelle donne la malattia aveva una durata maggiore rispetto agli uomini e si presentava più spesso associata ad angioedema. Il sesso femminile era anche associato alla maggiore gravità della CSU, sulla base del punteggio medio dell'Urticaria Activity Score su 7 giorni (UAS7). A livello diagnostico, le donne presentavano anche un maggior tasso di positività al test cutaneo ASST (autologous serum skin test, test cutaneo con siero autologo) e un numero di eosinofili nel sangue significativamente più basso rispetto ai pazienti di sesso maschile. È stata riscontrata un'associazione tra eosinopenia e positività all'ASST.

Anche gli studi relativi alle comorbidità hanno evidenziato differenze tra i sessi. Ad esempio, alcune malattie autoimmuni sono state segnalate più frequentemente nelle donne affette da CSU (come tiroidite, vitiligine, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), mentre i maschi presentavano tassi più elevati di malattia di Kawasaki e malattia infiammatoria intestinale.



Figura 1

Presentazione tipica dell'orticaria cronica spontanea



Immagine utilizzata con il permesso dell'ECARF. Da fonte (2).

L'attuale protocollo di trattamento per la CSU prevede antistaminici H1 di seconda generazione e, nei casi più gravi, omalizumab (anticorpo monoclonale anti-IgE) e poi ciclosporina. Diversi studi hanno valutato le differenze di genere nel trattamento della CSU mostrando risultati parzialmente contraddittori. È stata osservata una frequenza significativamente più alta di recidiva nelle donne (77,4% vs 36,4% nei maschi); inoltre, la maggior parte dei pazienti che non rispondevano a omalizumab e ciclosporina A erano donne. La CSU può ridurre sensibilmente la qualità di vita (Quality of Life, QoL) dei pazienti, e dallo studio sono emerse differenze significative tra i generi nei bisogni e aspettative dei pazienti e nell'impatto della malattia sulla loro QoL. I bisogni legati alla capacità di accettare la propria condizione, ottenere una diagnosi chiara, guarire i difetti della pelle e sentirsi meno impotenti nei confronti della malattia sono risultati più rilevanti per il genere femminile. In generale, è emerso che la CSU ha un impatto maggiore sulla QoL nelle donne, soprattutto in relazione alle attività quotidiane,



livelli di energia, il ruolo emotivo, la salute psicologica e disfunzioni sessuali. Ad esempio, il 55,3% delle donne affette da CSU ha riportato stanchezza cronica, contro il 29,6% dei maschi.

Nel complesso i risultati della revisione sistematica hanno evidenziato differenze di genere e di sesso nei diversi aspetti della CSU (epidemiologia, caratteristiche cliniche, diagnostica, comorbidità, risposte al trattamento e QoL). Tali differenze dovrebbero essere tenute in considerazione nella gestione clinica dei pazienti con CSU, iniziando dalla definizione di linee guida aggiornate e specifiche per la diagnosi e il trattamento delle comorbidità associate. Gli autori sottolineano come sia necessario introdurre metodi di screening specifici per il genere e condurre ulteriori ricerche sulle risposte alla terapia differenziate per genere, non solo per la CSU ma anche per altre malattie della pelle, per garantire migliori risultati terapeutici.

Preis e colleghi mettono in evidenza che in dermatologia è difficile distinguere se le differenze nelle malattie o nei comportamenti derivino dal sesso o dal genere, in quanto sono profondamente intrecciate. Le donne possono percepire condizioni della pelle come la CSU in modo più negativo, con un impatto sulla loro salute psicologica e sulla QoL che

non sempre corrisponde alla severità clinica. Inoltre, solo gli studi incentrati su benessere soggettivo e QoL dei pazienti hanno tenuto conto degli aspetti sia biologici che socio-culturali di genere nelle loro discussioni. In nessuno degli studi inclusi sono stati forniti dati sul numero di pazienti che hanno scelto un'identità di genere diverso dal loro sesso biologico.

In conclusione, gli autori rimarkano che nell'era della medicina personalizzata non si può non considerare che donne e uomini hanno una diversa progressione della malattia, e che entrambi i sessi meritano diagnosi e trattamenti specifici.



Bibliografia

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021. 74(9):790-799. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010.
2. Wikipedia. Chronic spontaneous urticaria. Pagina consultata il giorno 18.11.2024. https://en.wikipedia.org/wiki/Chronic_spontaneous_urticaria#

Lofarma 1945

PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH

Cupressus sempervirens



Fare informazione, fare professione



A cura di **Franco Frati**

*Specialista in Pediatria, Allergologia e Immunologia Clinica
Direttore Lofarma Academy*

Quattro anni di Lofarma Academy

Dr. Frati Franco

Direttore Lofarma Academy

Si è concluso con una giornata interattiva a Milano il giorno 15 ottobre 2024 il progetto di divulgazione, aggiornamento e formazione dedicato agli specializzandi del IV anno delle scuole italiane di Allergologia e Immunologia Clinica: Lofarma Academy.

Le scuole Italiane coinvolte nel 2024 sono state:

Ancona, Bari, Bologna, Brescia, Cagliari, Chieti, Firenze, Genova, L'Aquila-Teramo, Messina, Milano, Milano-Humanitas, Milano-San Raffaele, Modena, Napoli, Padova, Parma, Pavia, Pisa, Roma-Policlinico Gemelli, Roma-Università La Sapienza, Roma-UniCampus, Torino, Treviso, Verona.

Gli specializzandi che hanno partecipato al percorso formativo di quest'anno sono stati oltre 400.

Le lezioni via web, 8 webinar suddivisi in corso base (I anno) e corso avanzato (II, III e IV anno di specializzazione), sono state tenute da importanti cultori ed esperti della nostra materia, sia sotto il profilo scientifico che pratico:

- **Dr. Franco Frati**, specialista in Pediatria, Allergologia e Immunologia Clinica, Direttore Lofarma Academy;
- **Dr. Danilo Villalta**, specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, Pneumologia;
- **Prof. Enrico Heffler**, specialista in Allergologia e Immunologia Clinica;
- **Dr.ssa Sara Manti**, specialista in Pediatria;
- **Dr. Giovanni Coniglio**, specialista in Allergologia e Immunologia Clinica, Malattie dell'Apparato Respiratorio;
- **Prof. Massimo Landi**, specialista in Pediatria e Patologia Clinica;
- **Dr. Maurizio Andreanò**, SEO specialist e consulente in Digital Marketing per il settore sanitario.

Gli argomenti trattati nel 2024 sono stati:

- Le allergie respiratorie dal corretto inquadramento alla scelta della terapia;
- Gli skin prick test;
- Immunoflogosi delle vie respiratorie: ruolo della determinazione del FeNO negli adulti e nei bambini;
- L'inquadramento del bambino con allergia;
- Utilizzo della spirometria e del test alla metacolina nella pratica allergologica.

Un aspetto peculiare e innovativo del progetto Lofarma Academy è stato legato alla realizzazione di un importante portale web, <https://lofarma.academy>, una piattaforma dedicata alla quale hanno aderito circa 400 studenti e che ha permesso loro di conoscersi, apprezzarsi e scambiare idee e proposte, creando una nutrita community virtuale.

All'interno del sito dedicato all'Academy sono stati raccolti i più significativi materiali didattici tratti dalle varie lezioni,



Figura 1. Foto di gruppo dei partecipanti dell'evento conclusivo di Lofarma Academy del 15 ottobre 2024.

un'innovazione molto utile per tutti gli specializzandi.

La soddisfazione dei partecipanti è stata elevata, con commenti decisamente positivi.

Le lezioni, oltre che essere registrate e disponibili in video, sono state oggetto di un'attenta trascrizione e rielaborazione, tanto che nel 2025 faranno parte di un volume: "Note di allergologia pratica", con il contributo dei vari relatori.

La parola chiave di tutta l'Academy è infatti proprio la pratica clinica, e come tale tutte le lezioni hanno sempre mantenuto questa caratteristica.

Nello svolgimento del percorso formativo degli specializzandi, Lofarma Academy ha incluso, a integrazione del percorso accademico che le singole scuole di specializzazione universitarie normalmente garantiscono, uno spazio per consentire ai suddetti specializzandi di conoscere quell'insieme di conoscenze e di competenze tecniche sono il motore di una moderna Azienda del settore.

Un giorno importante nel percorso formativo 2024 è stata la giornata conclusiva del 15 ottobre 2024 a Milano alla quale erano presenti 50 specializzandi italiani del quarto anno.

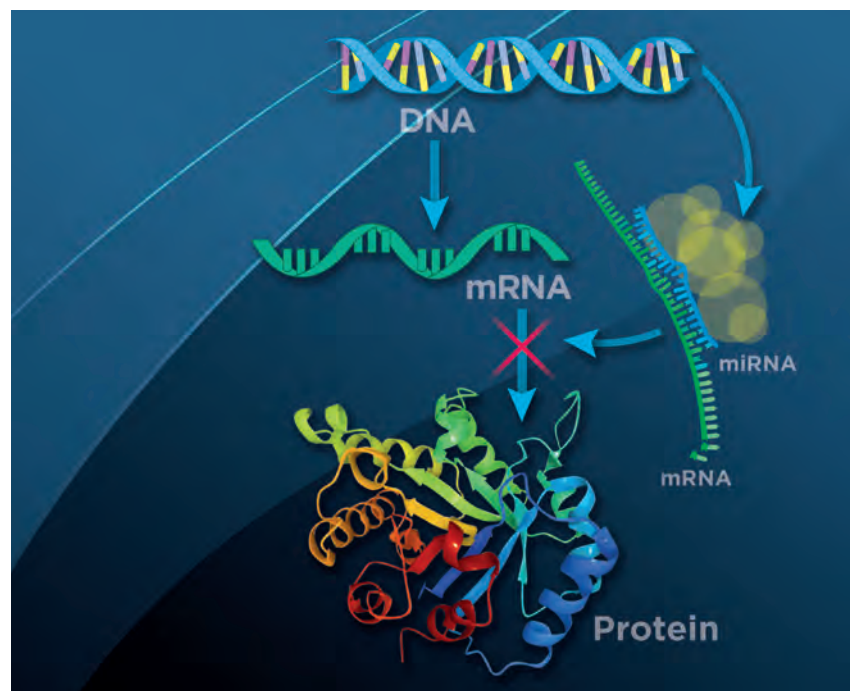
Hanno partecipato come docenti in presenza in questa occasione anche i Presidenti di SIAAIC e AAIITO, il Prof. Mario Di Gioacchino e il Dr. Lorenzo Cecchi; il Prof. Paolo Luperto, che ha tenuto un mini-corso di Citologia Nasale; infine il Dr. Lorenzo Romagnoli, responsabile del reparto di Acarologia di Lofarma, ha esposto ai presenti le principali caratteristiche degli acari della polvere dal punto di vista morfologico e allergologico, discutendo inoltre delle principali attività del reparto di Acarologia e come

esso si inserisce nella realtà produttiva di Lofarma.

Unitamente a tali tematiche il Dr. Franco Frati, Direttore di Lofarma Academy, ha realizzato una presentazione interattiva di casi emblematici di allergologia respiratoria con dibattito sull'immunoterapia specifica, dalla diagnosi di precisione alla scelta del giusto allergene e della via di somministrazione, fino al follow up della medesima.

Vorrei infine sottolineare l'impegno globale di Lofarma in questo importante progetto.

Lofarma, Azienda leader di settore, fin dagli anni '70' è sempre stata disponibile ad aprire i propri laboratori agli allora nascenti cultori della materia con visite e scambi culturali al fine di diffondere rapidamente le moderne acquisizioni nel campo di una materia in rapida evoluzione; ancora oggi, fondando questa Academy di settore, perpetua questa sua politica dimostrando di voler essere sempre al fianco dei giovani specializzandi, futuri specialisti immunoallergologi.



più "digeribile" si è scelto quindi di minimizzare questo stadio, mettendo in evidenza solo la fase terminale che culmina con il legame del miRNA all'mRNA con un blocco della trascrizione e la conseguente produzione della proteina. L'impatto di questa scoperta ha generato un diluvio di ricadute. Alcune migliaia di miRNA sono stati nel tempo identificati nell'uomo, e numerose evidenze dimostrano il ruolo che alcuni di essi possono avere ruoli in varie patologie, dai tumori alle malattie cardiovascolari o neurovegetative fino alle malattie allergiche. Gli miRNA rappresentano oggi un filone di ricerca in continua evoluzione con l'obiettivo sia di individuare futuri biomarkers in grado di migliorare la fase diagnostica di una malattia che di usare gli stessi come possibili target nello sviluppo di nuovi farmaci, una volta compresa la base molecolare della malattia che si vuole curare.

Come noto, il corredo genetico (DNA) delle cellule è uguale tra loro; viceversa, le caratteristiche morfologiche e funzionali possono essere molto diverse. Questo dipende dai meccanismi di regolazione genica, in base ai quali alcuni geni vengono trascritti e tradotti in proteine e altri, al contrario, rimangono invece silenti. Va sottolineato che fino a qualche anno fa il meccanismo in grado di silenziare determinati geni, fondamentale per esempio nella fase di differenziamento cellulare, non era ancora noto. L'immagine scelta per la cover di questo numero vuole in qualche modo rendere omaggio ai due ricercatori (Victor Ambros e Gary Ruvkun) a cui è stato riconosciuto il premio Nobel 2024 per la Medicina. Il loro merito è stato quello di aver intuito per primi che alcune brevi sequenze di RNA (da qui il nome microRNA o miRNA) a

singolo filamento, prodotte da alcuni geni (la cui funzione era del tutto sconosciuta fino ad allora) rappresentavano il tassello mancante del puzzle relativo alla regolazione genica a livello post-trascrizionale. In particolare, i due ricercatori, studiando lo sviluppo temporale delle larve di un particolare nematode (*Caenorhabditis elegans*), scoprirono come le suddette sequenze di miRNA (non codificanti per alcuna proteina) fossero in grado di legarsi in maniera specifica a sequenze di RNA messaggero (mRNA) codificanti per proteine e di modularne la quantità prodotta nella cellula in rapporto alle necessità della stessa. In altre parole, gli miRNA fungono da interruttori dell'espressione di proteine. La biogenesi che porta alla produzione dei miRNA è molto complessa e difficilmente traducibile in un'immagine di cover. Per rendere la stessa

As is well known, the genetic makeup (DNA) of cells is the same; conversely, their morphological and functional characteristics can be very different. This depends on gene regulation mechanisms, whereby some genes are transcribed and translated into proteins and others, on the contrary, remain silent. It should be emphasised that until a few years ago the mechanism capable of silencing certain genes, crucial for example in cell differentiation, was not yet known. The image chosen for the cover of this issue is intended in some way to pay tribute to the two researchers (Victor Ambros and Gary Ruvkun) who were awarded the 2024 Nobel Prize in Medicine. Their merit was that they were the first to realise that certain short, single-stranded RNA sequences (hence the name microRNA or miRNA) produced by certain genes (whose function was completely



unknown until then) represented the missing piece of the puzzle relating to gene regulation at the post-transcriptional level. In particular, two researchers, studying the temporal development of the larvae of a particular nematode (*Caenorhabditis elegans*), discovered that these miRNA sequences (not coding for any protein) were able to bind specifically to messenger RNA (mRNA) sequences coding for proteins and to modulate the amount produced in the cell according to the cell's needs. In other words, miRNAs act as switches of protein expression. The biogenesis that leads to the production of miRNAs is very complex and difficult to translate into a cover picture. In order to make it more 'digestible', it was therefore decided to minimise this stage, highlighting only the terminal phase that culminates in the binding of the miRNA to the mRNA with a transcription block and the subsequent production of the protein. The impact of this discovery generated a deluge of spin-offs. Several thousand miRNAs have been identified over time in humans, and a wealth of evidence demonstrates the role some of them may play in various diseases, from cancers to cardiovascular or neurovegetative diseases to allergic diseases. Today, miRNAs represent an evolving strand of research with the aim of both identifying future biomarkers that can improve the diagnostic phase of a disease and using them as possible targets in the development of new drugs once the molecular basis of the disease being treated is understood.

C omo es bien sabido, la composición genética (DNA) de las células es la misma; en cambio, las características morfológicas y funcionales pueden ser muy diferentes. Esto depende de los mecanismos de regulación génica, por los que algunos genes se transcriben y traducen en proteínas y otros, por el contrario, permanecen en silencio. Cabe destacar que hasta hace unos años, aún no se conocía el mecanismo capaz de silenciar determinados genes, fundamental, por ejemplo, en la fase de diferenciación celular. La imagen elegida para la portada de este número pretende de alguna manera rendir homenaje a los dos investigadores (Victor Ambros y Gary Ruvkun) que han sido galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2024. Su mérito ha sido ser los primeros en darse cuenta de que determinadas secuencias cortas de RNA monocatenario (de ahí el nombre de microRNA o miRNA) producidas por determinados genes (cuya función era completamente desconocida hasta entonces) eran la pieza que faltaba en el rompecabezas de la regulación génica a nivel postranscripcional. En concreto, los dos investigadores, estudiando el desarrollo temporal de las larvas de un determinado nematodo (*Caenorhabditis elegans*), descubrieron cómo las mencionadas secuencias de miRNA (que no codifican ninguna proteína) eran capaces de unirse específicamente a se-

cuencias de RNA mensajero (mRNA), que por su parte codifican proteínas, y modular la cantidad producida en la célula en función de sus necesidades. En otras palabras, los miRNA actúan como interruptores de la expresión de proteínas. La biogénesis que lleva a la producción de los miRNA es muy compleja y difícil de plasmar en una imagen de portada. Por ello, para hacerlo más "digerible", se decidió minimizar esta etapa, destacando únicamente la fase terminal que culmina con la unión del miRNA con el mRNA con un bloqueo de la transcripción y consiguiendo la producción de la proteína. El impacto de este descubrimiento ha generado una avalancha de consecuencias. A lo largo del tiempo se han identificado varios miles de miRNA en los seres humanos, y numerosas pruebas demuestran que algunos de ellos pueden desempeñar funciones en diversas patologías, desde cánceres a enfermedades cardiovasculares o neurovegetativas, pasando por enfermedades alérgicas. En la actualidad, los miRNA representan una línea de investigación que evoluciona continuamente con vistas tanto a identificar futuros biomarcadores capaces de mejorar la fase diagnóstica de una enfermedad como a utilizarlos como posibles dianas en el desarrollo de nuevos fármacos, una vez comprendidas las bases moleculares de la enfermedad que se desea tratar.



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

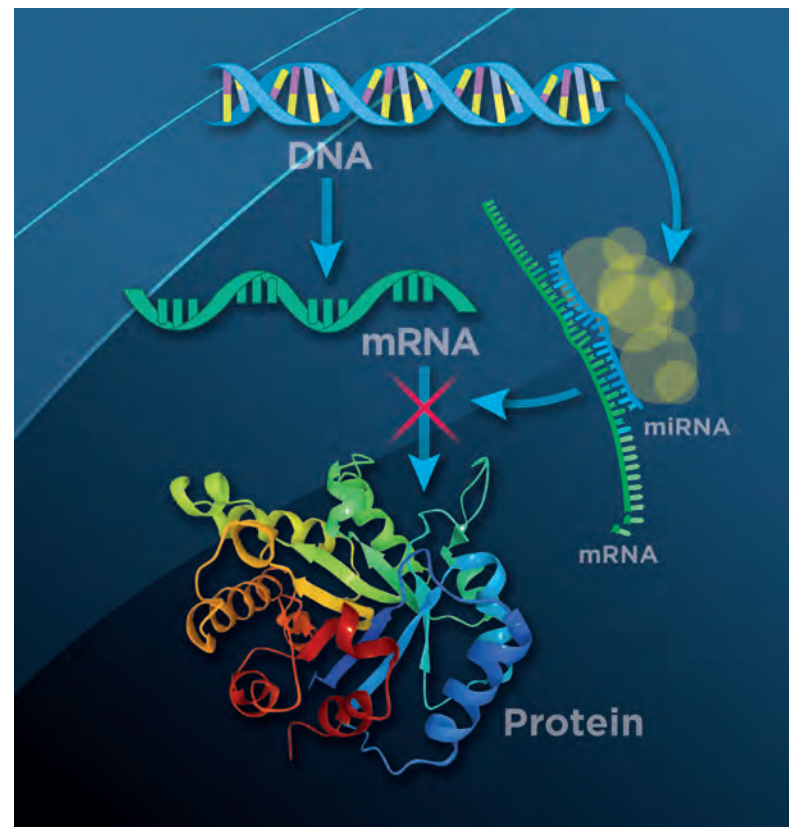
PRESENT AND FUTURE JUST IN ONE BREATH



Lofarma 1945

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





Scopri la storia dell'immagine di copertina a pagina 139
Discover the story of the cover image on page 139
Descubre la historia de la imagen de portada en la página 140



ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

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).

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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).

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

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