

NOTIZIARIO ALLERGOLOGICO

**Divezzamento: classico,
auto-divezzamento, misto.
Come orientarsi**

Orticaria cronica nel bambino

**La Sindrome di Attivazione
Mastocitaria:
diagnosi e terapia**

**Evoluzione nel tempo
della immunoterapia allergene
specifico in pazienti affetti da pollinosi**

**Malattie allergiche: le osservazioni
della Associazione "Respiriamo Insieme"
dei pazienti allergici**



DIRETTORE RESPONSABILE

Gianni Mistrello

PROGETTO GRAFICO

Maura Fattorini

Stampato da:

Àncora Arti Grafiche

via Benigno Crespi, 30 - 20159 Milano



AMMINISTRAZIONE E PUBBLICITÀ

Lofarma S.p.A.

Viale Cassala 40, 20143 - Milano

tel. +39 02 581981

fax +39 02 8322512

e-mail: redazione@lofarma.it

www.lofarma.it

www.lofarma.com

Registrazione Tribunale di Milano n. 306 dell' 1.8.1980

Pubblicazione Quadrimestrale

Il Notiziario Allergologico è on-line su

www.lofarma.it

In copertina:

Il fotovoltaico vivente

L'energia solare è la principale fonte energetica per il nostro pianeta. Si stima che la quantità di energia solare che annualmente raggiunge la terra sia circa 1000 volte superiore al fabbisogno energetico dell'umanità nel suo insieme. Grazie allo sviluppo dei pannelli fotovoltaici una parte dell'energia solare viene oggi utilizzata per la creazione di energia elettrica. Nel

campo della ricerca per sfruttare al meglio questo immenso potenziale energetico, una delle tecnologie più innovative ed economiche rispetto al silicio cristallino (usato nei pannelli fotovoltaici) si basa sull'impiego dei cosiddetti fotovoltaici "viventi"; essi sono dei dispositivi biologici che producono energia utilizzando microrganismi fotosintetici (sono batteri che producono la loro energia mediante la fotosintesi come le piante). In un articolo pubblicato su Nature Nanotechnology un gruppo di scienziati ha osservato che l'inserimento di nanotubi di carbonio all'interno di cianobatteri fotosintetici induce un aumento significativo della loro capacità di generare energia quando illuminati dalla luce. L'altra particolarità dei dispositivi fotovoltaici viventi è che essi, a differenza dei fotovoltaici standard, assorbono anziché rilasciare CO₂.

Sebbene questi dispositivi siano ancora nelle prime fasi di sviluppo, essi potrebbero rappresentare una vera soluzione alla crisi energetica in corso e agli sforzi contro il cambiamento climatico.





SOMMARIO

Notiziario Allergologico, Anno 41 - 2022 - Volume 40, n. 1-2

EDITORIALE

2

Gianni Mistrello



AGGIORNAMENTI

Divezzamento: classico, auto-divezzamento, misto. Come orientarsi 4

Enza D'Auria

Orticaria cronica nel bambino 12

Carlo Caffarelli, Giuliana Gianni

La Sindrome di Attivazione Mastocitaria: diagnosi e terapia 20

Patrizia Bonadonna

Evoluzione nel tempo della immunoterapia allergene specifica in pazienti affetti da pollinosi 30

Gianni Mistrello



INTERVISTA

Gianni Mistrello

Malattie allergiche: le osservazioni della Associazione "Respiriamo Insieme" dei pazienti allergici 44

Simona Barbaglia



RECENSIONI

Gianni Mistrello

Prodotti da forno gluten-free e "nuovi" allergeni. 49

Jungewelter S. et al.

Reazioni allergiche ad alimenti in occasione di Festività. 50

Leung M. et al.

Allergia al carminio: vera e presunta. 51

Ganseman E et al.



EDITORIALE

a cura di Gianni Mistrello

Siamo sempre alla ricerca di argomenti di interesse immuno-allergologico ma in questo numero abbiamo fatto “uno strappo alla regola” pubblicando un articolo di carattere più generale ma non per questo meno interessante. Mi riferisco al contributo della Dottoressa D’Auria sul divezzamento. Il periodo di divezzamento è un momento cruciale nella vita del lattante e negli ultimi anni in alternativa all’approccio tradizionale che prevedeva, dopo i primi sei mesi di vita, di somministrare i primi alimenti solidi sotto forma di pappe per mezzo di un cucchiaino, è cresciuto in popolarità un approccio noto come baby-led weaning. In questo caso il cibo, ovviamente scelto dai genitori, viene offerto al lattante sotto forma di pezzi facilmente afferrabili e sarà lui stesso a decidere in maniera autonoma cosa, quanto e a quale velocità mangiare. In termini di “diffusione del cibo nell’ aeroambiente” da parte del lattante non cambia molto se devo giudicare dall’esperienza vissuta con mio nipote. Sebbene questo tipo di divezzamento presenti degli aspetti positivi, è ancora oggetto di qualche perplessità sia da parte di pediatri che da parte di genitori. L’autrice presenta tali perplessità sotto forma di domande a cui fa seguito una risposta basata sull’evidenza scientifica.

Si prosegue con un articolo del Prof. Caffarelli e della Professoressa Gianni sull’orticaria cronica, nel bambino. Questa patologia è caratterizzata da manifestazioni cliniche (eritema, pomfi associati a prurito) simili alla forma acuta rendendo difficile prevedere l’evoluzione della stessa al momento dell’esordio. La ricerca delle cause di questa patologia non è ancora del tutto definita ma sembra comunque correlata all’azione dei mediatori

liberati in circolo a seguito alla degranolazione dei mastociti. Gli autori descrivono in maniera puntuale le diverse forme di orticaria cronica (spontanea e inducibile) e gli elementi clinici distintivi che sono alla base dell’iter diagnostico, visto che mancano ancora degli indici laboratoristici su cui basarsi per una diagnosi precisa. Da sottolineare che l’orticaria cronica può essere spesso associata ad angioedema, anch’esso manifestabile in varie forme. Dal punto di vista della gestione del bambino affetto da orticaria cronica sono descritti i vari step-up terapeutici che andrebbero attuati dopo una valutazione della gravità della patologia e tenendo in considerazione che non esistono biomarkers che possano essere di aiuto nel monitorare l’approccio terapeutico.

Un altro articolo che ha come possibile causa il rilascio di mediatori da parte dei mastociti ha come oggetto la sindrome da attivazione mastocitaria. Ne tratta con dovizia di particolari la Dottoressa Bonadonna. Quando si pensa ai mastociti in genere lo si fa soltanto in relazione al loro coinvolgimento nella risposta allergica o anafilattica. In realtà il loro ruolo è più complesso e tali cellule sono estremamente importanti nel difenderci dagli attacchi esterni e dalle conseguenti lesioni. Sfortunatamente quando i mastociti diventano iperattivi possono causare diverse condizioni patologiche dovute appunto al rilascio da parte loro di una serie di mediatori (istamina...). Una di queste condizioni patologiche è rappresentata dalla sindrome da attivazione mastocitaria (MCAS) che a seconda della eziologia viene suddivisa in diverse forme (primaria o mastocitosi, secondaria e idiopatica) e nell’articolo vengono definiti i criteri diagnostici che stanno alla base della loro classificazione. L’autrice mette poi

in risalto l'associazione preferenziale tra mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri ed il maggior rischio, per i pazienti di cui ne sono affetti, di sviluppare reazioni anafilattiche. Al fine di evitare questo rischio i suddetti pazienti dovrebbero avere sempre a loro disposizione la terapia di emergenza se non anche sottoporsi alla immunoterapia specifica, eventualmente previo trattamento con anticorpi monoclonali umanizzati anti-IgE. Più in generale visto che le varie forme di MACS possono presentare un quadro clinico piuttosto eterogeneo, sono descritte le varie opzioni terapeutiche che si possono attuare insieme magari a cambiamenti dello stile di vita per evitare eventuali triggers che potrebbero scatenare la sintomatologia.

Il numero prosegue con un articolo del sottoscritto che descrive l'evoluzione nel tempo della immunoterapia allergene-specifica (ITS), oggi considerata come l'unica in grado di impedire la naturale progressione della malattia (marci allergica). La storia dell'ITS inizia con il riconoscimento della "febbre da fieno" come una patologia distinta, causata dalla esposizione dei soggetti al polline di Graminacee. Da qui i primi approcci terapeutici più di 100 anni fa basati sulla somministrazione per via sottocutanea di estratti acquosi di polline di Graminacee. Tale approccio si diffuse rapidamente ma solo con la scoperta delle IgE, che avvenne molti anni dopo, si iniziò a migliorare le conoscenze sia sui meccanismi alla base della patologia che quelli alla base dell'effetto terapeutico. Nel contempo per rendere più sicura l'ITS, iniziano ad applicarsi nuove tecnologie che portano prima allo sviluppo dei vaccini cosiddetti ritardo basati su un adsorbimento delle proteine presenti nell'estratto a particolari matrici, da cui vengono poi rilasciate lentamente, per

arrivare poi agli allergoidi (estratti modificati chimicamente). Nell'articolo vengono illustrate le differenze tra allergoidi polimerici ovvero monomerici, come risultato del diverso reagente usato per la modifica. Il progresso evolutivo dell'ITS è continuato con l'introduzione nella pratica clinica delle vie alternative di somministrazione di vaccini, tra cui quella sublinguale, caratterizzata da una serie di vantaggi rispetto alla via iniettiva. Nell'articolo si descrivono le diverse tipologie di vaccini (basati su estratti acquosi ovvero allergoidi monomerici) somministrabili per via sublinguale, sottolineandone le differenze sia a livello farmacocinetico ed immunologico che in termini di sicurezza. L'autore conclude con un breve cenno ad alcuni approcci alternativi che necessitano però di ulteriori conferme. Concludiamo il numero con un'intervista alla Dottoressa Barbaglia, Presidentessa dell'Associazione di pazienti con affezioni respiratorie e allergiche "Respiriamo insieme". Sono descritte le finalità che l'Associazione si prefigge di raggiungere, indicando anche attraverso quali canali i pazienti e i loro familiari possono mettersi in contatto con l'Associazione stessa. In aggiunta la Dottoressa Barbaglia ci ha tenuto a far presente che l'Associazione ha modo di interagire con le Istituzioni Pubbliche per superare eventuali criticità riscontrate dai pazienti nelle varie Regioni (tempi di attesa...). L'Associazione intende poi favorire un costante aggiornamento delle conoscenze grazie al coinvolgimento di esperti del settore creando dei percorsi educativi da mettere a disposizione dei pazienti stessi mediante opportuni spazi digitali. Il tutto con l'obiettivo di migliorare il loro livello di cura, di assistenza e di qualità di vita nonché il rapporto medico-paziente.



Divezzamento: classico, auto-divezzamento, misto. Come orientarsi

Enza D'Auria

Clinica Pediatrica,
Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi,
Università degli Studi di Milano

Not Allergol 2022; vol. 40: n. 1-2: 4-11

INTRODUZIONE

Il termine “divezzamento” indica la finestra temporale in cui si verifica una progressiva riduzione dell'allattamento al seno o della somministrazione di latte in formula al lattante, con l'introduzione nella dieta di cibi solidi.

Attraverso questa fase, il lattante raggiunge progressivamente il modello alimentare di un soggetto adulto entro il secondo anno di vita (1).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi sei mesi di vita e la prosecuzione dell'allattamento complementare almeno fino al secondo anno di età.

Secondo l'OMS, l'introduzione di alimenti complementari deve essere sicura e deve rispettare tempistiche adeguate, iniziando quando l'allattamento al seno esclusivo non è più in grado di fornire nutrienti ed energia sufficienti per la crescita e lo sviluppo del bambino (2).

RIASSUNTO

Parole chiave

• auto-divezzamento • alimenti solidi • cucchiaino • ferro • crescita • soffocamento.

Acronimi

- BLW: baby-led weaning
- OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità
- ESPGHAN: Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione
- BLISS (Baby-led Introduction to Solids)

Il periodo del divezzamento è un momento cruciale nella vita del lattante; oltre a comportare numerosi e rapidi cambiamenti fisiologici per il bambino, questo periodo è anche associato allo sviluppo delle preferenze e dei comportamenti alimentari, che persisteranno anche nell'adolescenza e nell'età adulta. Accanto alla modalità di divezzamento classica, attraverso l'utilizzo del cucchiaino, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per una nuova modalità di divezzamento, il cosiddetto "auto-divezzamento" secondo il quale è il bambino stesso a controllare cosa, quanto e quanto velocemente mangiare e non i genitori. Recentemente sta emergendo come ulteriore possibilità una modalità di divezzamento "mista", che combina l'approccio dell'auto-divezzamento con un approccio più tradizionale. È importante che i genitori condividano con il pediatra la modalità di divezzamento per il proprio bambino, valutandone i pro ed i contro, considerando anche le abitudini ed il contesto familiare.



Il periodo del divezzamento è un momento cruciale nella vita del lattante; oltre a comportare numerosi e rapidi cambiamenti fisiologici per il bambino, questo periodo è anche associato allo sviluppo delle preferenze e dei comportamenti alimentari, che persisteranno anche nell'adolescenza e nell'età adulta. Secondo l'approccio tradizionale classico, i primi alimenti solidi proposti al lattante sono generalmente delle pappe, appositamente preparate e somministrate per mezzo di un cucchiaino (3).

Negli ultimi 10-15 anni, un approccio alternativo, noto come "baby-led weaning" (BLW) o "auto-divezzamento", è cresciuto in popolarità, in particolare nel Regno Unito e in Nuova Zelanda e, più recentemente, anche in altri Paesi europei, inclusa l'Italia (4, 5).

Il termine "baby-led" è stato coniato per la prima volta da Gill Rapley nel 2005 (6) e rappresenta una modalità alternativa di alimentazione infantile che promuove l'auto-alimentazione del bambino, a partire dai sei mesi di età, invece della modalità classica attraverso l'utilizzo del cucchiaino da parte dei genitori. Sebbene il BLW nello specifico non sia menzionato nelle raccomandazioni dell'OMS, questo approccio sta diventando sempre più popolare.

Le caratteristiche principali di questa modalità di divezzamento sono la partecipazione del bambino al momento del pasto in famiglia e l'offerta di pezzi di cibo "interi" facilmente afferrabili, in modo che il lattante si possa alimentare in maniera autonoma, fin dall'inizio dell'alimentazione complementare (7).

Anche se sono i genitori a selezionare gli



alimenti, è il bambino stesso a controllare cosa, quanto e quanto velocemente mangiare da qui il termine auto-divezzamento (8).

Il lattante risulta quindi un partner attivo nel processo di alimentazione, e non un destinatario passivo a cui viene fornito il cibo (9, 10).

Mentre nel divezzamento tradizionale ai lattanti vengono proposti alimenti per l'infanzia sotto forma di una pappa composta da diversi ingredienti, nell'auto-divezzamento viene offerta una varietà di alimenti proposti singolarmente. Nella classica pappa, i sapori dei vari alimenti si mescolano ed il bambino non è sempre in grado di distinguerli, mentre l'approccio BLW potrebbe, secondo alcuni, favorire un apprendimento più precoce dei sapori e delle preferenze alimentari, consentendo una migliore re-

attività alla sazietà (11).

Sembra inoltre che questo approccio sia associato ad altri aspetti positivi, quali minore ansia e controllo materno durante il periodo del divezzamento (12, 13). Tuttavia, questo modo di divezzare ha suscitato anche qualche preoccupazione da parte dei pediatri ed anche da parte dei genitori stessi, soprattutto per quanto riguarda l'adeguatezza dell'intake di ferro (14, 15), l'assunzione di energia ed il rischio di soffocamento (10).

La Società Europea di Gastroenterologia Pediatrica, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN), in un position paper del 2017, ha affermato che non ci sono ancora dati sufficienti per trarre conclusioni definitive sull'approccio BLW (16).

Una recente revisione sistematica sull'argomento si è proposta di fare chiarezza su alcuni punti, sulla base delle evidenze



disponibili. Di seguito le domande più frequenti sull'auto-divezzamento, e le risposte basate sull'evidenza scientifica (17).

1. L'auto-divezzamento aumenta il rischio di soffocamento?

È possibile che il lattante alle prime armi con gli alimenti complementari non sia in grado di deglutire in maniera efficace, in quanto deve imparare a gestire il bolo a livello orale ed il processo di masticazione; a sei mesi di vita, la motricità orale necessaria per ingerire in modo sicuro gli alimenti interi potrebbe non essere ancora completamente sviluppata (10, 18). L'apparente desiderio del bambino di auto-alimentarsi e la sua reale capacità di farlo potrebbero non corrispondere; infatti, non tutti i lattanti di 6 mesi sono pronti per iniziare a nutrirsi con alimenti solidi (19).

Alcuni studi non hanno rilevato differenze nell'incidenza di episodi di "choking" (soffocamento) tra lattanti divezzi con il metodo classico vs lattanti divezzi secondo l'approccio dell'auto-divezzamento (20-23).

Va però sottolineato che alcuni di questi lavori non hanno considerato un approccio di auto-divezzamento classico, ma una sua versione modificata, il cosiddetto metodo BLISS (Baby-led Introduction to Solids), che prevede specifiche indicazioni scritte e verbali per i genitori, che venivano così istruiti ad evitare gli alimenti maggiormente legati al rischio di soffocamento (ad esempio pezzi di mela cruda o acini d'uva, asso-

ciati anche ad eventi fatali) (20, 24, 25). Il metodo BLISS presenta le stesse caratteristiche dell'approccio dell'auto-divezzamento, tra cui l'offerta di alimenti solidi proposti in forma di piccoli pezzi, in modo che il lattante possa alimentarsi da solo. In aggiunta, però, prevede anche il consiglio di offrire un alimento ad elevato contenuto di ferro ed uno ad elevato contenuto energetico ad ogni pasto, insieme all'indicazione di preparare gli alimenti in maniera adeguata al livello di sviluppo del bambino e di evitare alimenti ad "alto rischio" di soffocamento (23, 25).

La differenza tra BLW e BLISS consiste principalmente nel livello di specificità delle istruzioni, mentre le caratteristiche di base della modalità di divezzare rimangono le stesse.

2. L'auto-divezzamento garantisce un apporto energetico e una crescita adeguati?

I dati della letteratura non sono concordi: secondo alcuni studi, più lattanti che seguivano l'approccio dell'auto-divezzamento presentavano un peso significativamente inferiore rispetto ai lattanti alimentati con uno schema di divezzamento tradizionale (20).

In base a quanto riporta un altro lavoro, lattanti dai 6 mesi in poi che seguivano l'approccio BLW si alimentavano con più latte e meno cibi solidi rispetto a quelli divezzi in modo tradizionale (in base a quanto riportato dalle madri stesse): di conseguenza, l'apporto di nutrienti potrebbe risultare inadeguato (26).

Al contrario, un altro gruppo di lattanti

alimentati con la modalità dell'auto-divezzamento sembrava consumare più grassi totali e grassi saturi rispetto ad un gruppo tradizionale, ma l'apporto energetico totale risultava simile (27). Anche lo studio randomizzato sul gruppo BLISS non ha mostrato differenze nell'assunzione di energia rispetto al gruppo di controllo (28). Inoltre, nessuno dei bambini che seguiva l'approccio baby-led ha mostrato un rallentamento della crescita.

Le discrepanze tra i risultati di questi studi potrebbero essere dovute ai diversi disegni degli studi stessi, o al fatto che alcuni di essi hanno considerato il peso dei lattanti riferito dai genitori, mentre altri hanno misurato direttamente il peso dei neonati. È inoltre importante considerare che i partecipanti allo studio BLISS venivano incoraggiati ad includere un alimento ad elevato contenuto energetico ad ogni pasto, il che potrebbe aver attenuato il rischio di un rallentamento della crescita.

3. L'auto-divezzamento aumenta il rischio di assunzione inadeguata di ferro e conseguente stato marziale non ottimale?

A partire dai sei mesi di vita, l'allattamento al seno non fornisce al bambino una quantità di ferro sufficiente a soddisfarne il fabbisogno; pertanto, è necessario che una maggiore quantità di ferro provenga dagli alimenti complementari. A questo scopo, vengono generalmente offerti cereali per lattanti fortificati con ferro e baby-food a base di carne.

I bambini che seguono un approccio di auto-divezzamento possono essere



a rischio di un'assunzione inadeguata di ferro, poiché la maggior parte degli alimenti facilmente afferrabili (come la frutta e le verdure cotte al vapore), che sono i più comunemente introdotti durante la prima infanzia, sono generalmente poveri in ferro (21, 29) rispetto agli alimenti di origine animale.

Questo aspetto è stato affrontato nello studio BLISS (25).

Ai lattanti del gruppo BLISS sono state offerte più porzioni di alimenti ricchi in ferro a sei mesi di età e durante le prime settimane di introduzione dei cibi solidi, rispetto a quelli del gruppo BLW.

Sebbene non sia stata riscontrata alcuna differenza significativa nella quantità di ferro assunta dagli alimenti complementari dai partecipanti appartenenti ai due gruppi, va considerato che la dimensione del campione era tuttavia molto piccola (4 per ciascun gruppo).

Degno di nota è il fatto che nessuno degli otto lattanti considerati raggiungeva il fabbisogno di ferro raccomandato dell'OMS per gli alimenti complementari.

4. Quali effetti ha l'auto-divezzamento sulla reattività al senso di sazietà e sul peso?

Alcuni studi hanno cercato di valutare l'influenza del tipo di divezzamento su vari outcomes relativi alla salute, come l'indice di massa corporea (BMI) e l'obesità (11, 20, 30).

Un lavoro retrospettivo ha analizzato un campione di bambini dai 20 ai 78 mesi ed ha riscontrato una maggiore frequenza di sottopeso nel gruppo che

Il decalogo dell'auto-divezzamento

1. Attendere che il bambino sia pronto: i lattanti sani di età superiore ai 6 mesi sono generalmente in grado di autoalimentarsi; tuttavia, in alcuni la capacità di masticare può non essere completamente sviluppata prima dei 9 mesi
2. offrire gli alimenti in modo da poter essere afferrati e tenuti in mano facilmente dal lattante
3. evitare l'aggiunta di sale e zucchero negli alimenti
4. preparare i pasti in maniera semplice, evitando alimenti processati. La cottura deve essere appropriata, per garantire che la consistenza sia adatta al lattante
5. Includere alimenti ad elevato contenuto di ferro, ad esempio piccoli pezzi di carne rossa, facilmente masticabile
6. Proporre una ampia varietà di alimenti, da introdurre gradualmente in differenti consistenze, colori e forme.
7. Evitare gli alimenti di consistenza e forma tale da poter rappresentare un potenziale pericolo, soprattutto quelli di piccole dimensioni e di forma arrotondata come frutta a guscio e acini d'uva, per scongiurare il rischio di soffocamento.
8. Prestare attenzione ai segnali di fame e sazietà del bambino e rispondere prontamente
9. Assicurarsi che il bambino non venga lasciato da solo durante i pasti
10. Monitorare con il pediatra i parametri di crescita e valutare se sono necessarie integrazioni (ad es. ferro, vitamine, oligoelementi...).

era stato divezzato secondo BLW (3/63) e una maggiore incidenza di sovrappeso nel gruppo che era stato divezzato in maniera tradizionale (8/63); va però sottolineato che nel gruppo BLW mancava il 32% dei dati relativi al BMI (20).

In un altro studio più ampio, al contrario, non è stata osservata alcuna associazione tra la modalità del divezzamento

(BLW o tradizionale) e il peso del lattante riferito dai genitori a sei mesi di età (30).

Un sottogruppo di partecipanti a questo studio è stato poi valutato a 18-24 mesi (11).

I bambini che avevano seguito un approccio BLW sono risultati significativamente meno reattivi al cibo, meno



capricciosi e maggiormente sensibili al senso di sazietà, rispetto al gruppo di divezzamento tradizionale.

A differenza degli studi precedenti, un recente studio clinico randomizzato non ha osservato differenze significative nel BMI a 12 e 24 mesi tra i due gruppi (28).

5. L'auto-divezzamento influenza le preferenze alimentari e la qualità della dieta?

È stato ipotizzato che l'approccio BLW possa promuovere l'accettazione di una gamma più ampia di alimenti, grazie ai diversi gusti e consistenze della varietà di alimenti offerti al lattante fin da subito (29).

Questo aspetto è stato affrontato in due studi di tipo osservazionale: il primo non ha trovato differenze nelle preferenze alimentari tra i bambini divezzati secondo BLW e quelli divezzi in modo tradizionale (27); Il secondo, invece, ha osservato che i bambini divezzi secondo BLW avevano una preferenza per i carboidrati, mentre i bambini alimentati con il cucchiaino mostravano una preferenza per gli alimenti dolci (20).

Un'altra questione rilevante riguarda la qualità dei pasti consumati dai bambini che seguono approccio BLW. Gli alimenti commerciali per l'infanzia o le puree preparate in casa sono generalmente prive di zucchero e sale. Al contrario, i cibi comunemente consumati dalla famiglia sono generalmente salati e/o zuccherati.

Ad esempio, se la famiglia consuma abitualmente alimenti processati o molto salati (ad esempio alimenti insaporiti con

sale, dadi per brodo o condimenti per insalata) oppure snack, dolci e merendine confezionate, è probabile che tali alimenti vengano offerti anche ai lattanti.

A questo proposito, è stato dimostrato che un gruppo di lattanti divezzi con il metodo dell'auto-divezzamento consumava livelli più elevati di sodio (31). La possibile conseguenza è che i lattanti che seguono l'auto-divezzamento possano abituarsi al gusto dello zucchero e del sale (18), con un conseguente potenziale aumento del consumo di questi anche nelle età successive, che a sua volta può influenzare negativamente alcuni outcomes di salute (ad esempio la pressione sanguigna) già durante l'infanzia (32).

Per evitare questi rischi, è importante che i genitori che desiderano divezzare il proprio bambino secondo questo tipo di approccio ricevano una corretta educazione nutrizionale, per rendere la propria dieta sana e nutrizionalmente adeguata anche per il bambino.

6. L'auto-divezzamento migliora le relazioni familiari durante i pasti condivisi?

Consumando gli stessi cibi del resto della famiglia, i bambini divezzi secondo BLW possono partecipare al momento del pasto più facilmente dei bambini alimentati tradizionalmente con il cucchiaino.

Allo stesso tempo, poiché i bambini BLW non sono mai forzati ad alimentarsi, potrebbero essere sottoposti a minor pressione ed ansia durante il pasto.

Tuttavia, un unico studio ha rilevato che l'approccio BLW non migliora lo stile alimentare della famiglia (33).

7. Le madri che adottano l'auto-divezzamento si differenziano da quelle che scelgono il divezzamento tradizionale per quanto riguarda il timing di inizio dell'alimentazione complementare?

Non è chiaro se la scelta di un approccio di tipo BLW porti ad iniziare l'alimentazione complementare più tardi, o se i genitori propensi ad aspettare fino al sesto mese di età prima di iniziare il divezzamento, adottino più facilmente un approccio del tipo auto-divezzamento. Secondo i dati provenienti da studi osservazionali, le madri che scelgono di seguire un approccio baby-led sembrano avere maggiori probabilità di iniziare l'alimentazione complementare a sei mesi di età (22, 26, 34).

Poiché vi sono alcune evidenze che l'introduzione di alimenti solidi prima dei sei mesi possa aumentare il rischio di sovrappeso nell'infanzia (35), sono necessarie ulteriori ricerche e dati per rispondere a questa domanda.

8. L'auto-divezzamento ha effetti positivi sull'ansia materna e sull'atteggiamento della madre nei confronti dell'alimentazione complementare?

Le madri che scelgono di divezzare il proprio bambino con la modalità dell'auto-divezzamento hanno riportato minori livelli di ansia, punteggi più bassi di disturbo ossessivo-compulsivo, minori restrizioni alimentari e maggiore consapevolezza rispetto alle madri che scelgono il



divezzamento tradizionale (36).

Questi risultati potrebbero dipendere dal fatto che il seguire un approccio del tipo BLW possa ridurre il livello di ansia materno; tuttavia, questo risultato potrebbe anche essere spiegato da una causalità inversa, ovvero le madri con un alto livello di ansia potrebbero essere più propense a scegliere un approccio di divezzamento tradizionale, per il quale esiste una maggiore letteratura e un maggiore supporto da parte degli operatori sanitari e dove l'alimentazione del bambino è strettamente controllata attraverso l'alimentazione mediante utilizzo del cucchiaino.

Ma cosa si intende esattamente per auto-divezzamento? Quali nuove strategie? Uno degli aspetti critici dell'approccio BLW è che non ne esiste ad oggi una definizione formale. Nella sua forma più pura, il BLW non dovrebbe includere alcuna alimentazione mediante cucchiaino e il bambino stesso dovrebbe provvedere autonomamente a portare gli alimenti alla bocca.

La maggior parte degli studi esistenti sull'approccio baby-led include partecipanti che si auto-identificano come praticanti del BLW.

In alcuni studi, ai partecipanti è stato chiesto di stimare la percentuale di utilizzo del cucchiaino e di puree, rispetto alla quantità di alimenti auto-assunti dal lattante (11, 12, 26, 30).

In altri casi, è stato chiesto solo di identificarsi come praticanti dell'approccio BLW (14, 20, 27).

Non è chiaro se l'approccio di tipo BLW possa includere un uso limitato (meno del 10%) di puree e di alimentazione mediante cucchiaino, o se vada conside-

rata una definizione più rigida, in cui vengono forniti esclusivamente alimenti afferrabili con le mani dal lattante. Entrambi i punti di vista coesistono tra i genitori che affermano di aver scelto questa tipologia di divezzamento (29).

Per quanto riguarda gli studi disponibili sull'argomento, la maggior parte di questi ha reclutato i genitori tramite siti internet, il che può rappresentare un bias di selezione (37).

Una recente ricerca condotta nel Regno Unito ha rilevato che le madri che seguono un approccio baby-led hanno maggiori probabilità di avere un livello di istruzione più elevato e un'occupazione professionale, rispetto alle madri che scelgono il divezzamento tradizionale. Ciò può essere dovuto al fatto che il gruppo di popolazione con un'istruzione più elevata ha maggiori probabilità di accedere ad Internet, che rappresenta una delle principali fonti di informazione sul metodo dell'auto-divezzamento (21, 26). Recentemente sta emergendo come ulteriore possibilità una modalità di divezzamento "mista", che combina l'approccio baby-led con un approccio più tradizionale. È possibile in questo caso affiancare entrambe le consistenze, in

modo da consentire al bambino di afferrare il cibo solido in alcune occasioni e di essere alimentato con puree a cucchiaino in altre, anche nella stessa giornata, assecondando le sue preferenze senza seguire uno schema rigido. Tale approccio potrebbe promuovere l'autonomia decisionale del lattante, aggiungendo però la possibilità da parte dei genitori di integrare l'alimentazione anche attraverso l'utilizzo del cucchiaino, offrendo una pappà tradizionale.

CONCLUSIONI

I genitori propensi e desiderosi di seguire l'approccio dell'auto-divezzamento necessitano di un'educazione nutrizionale attenta e dettagliata, per evitare qualsiasi rischio per i loro bambini. È importante che i genitori condividano con il pediatra la modalità di divezzamento per il proprio bambino, valutandone i pro ed i contro, considerando anche le abitudini ed il contesto familiare.

I genitori dovrebbero ricevere consigli ed istruzioni su come preparare gli alimenti in modo che risultino sicuri, sani e adeguati dal punto di vista nutrizionale, per permettere una crescita ed uno sviluppo ottimali.



Bibliografia

1. EFSA Panel on Dietetic Products. Nutrition and allergies (NDA). Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7:1423.
2. World Health Organization. UNICEF. *Global strategy on infant and young child feeding.* Geneva: World Health Organization; 2002. <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>
3. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding. Model chapter for*



Bibliografia

- textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. Brown A, Jones SW, Rowan H. Baby-led weaning: the evidence to date. *Curr Nutr Rep.* 2017;6:148.
 5. Caroli M, Mele RM, Tomaselli MA, et al. Complementary feeding patterns in Europe with a special focus on Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:813–8.
 6. Rapley G. Baby-led weaning. In: *Maternal and Infant Nutrition and Nurture: Controversies and Challenges* (V Hall Moran, F Dykes eds). London: Quay Books. 2005;275–98.
 7. Rapley G, Murkett T. *Baby-led weaning: helping your baby love good food.* London: Vermilion; 2008.
 8. Rapley G. Baby-led weaning: transitioning to solid foods at the baby's own pace. *Community Pract.* 2011;84:20–3.
 8. Sachs M. Baby-led weaning and current UK recommendations - are they compatible? *Matern Child Nutr.* 2011;7:1–2.
 10. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Ital J Pediatr.* 2015;41:36.
 11. Brown A, Lee MD. Early influences on child satiety-responsiveness: the role of weaning style. *Pediatr Obes.* 2015;10:57–66.
 12. Brown A, Lee M. An exploration of experiences of mothers following a baby-led weaning style: developmental readiness for complementary foods. *Matern Child Nutr.* 2013;9:233–43.
 13. Harrison M, Brodribb W, Hepworth J. A qualitative systematic review of maternal infant feeding practices in transitioning from milk feeds to family foods. *Matern Child Nutr.* 2017;13:e12360.
 14. Cameron SL, A-LM H, Taylor RW. Healthcare professionals' and mothers' knowledge of, attitudes to and experiences with, baby-led weaning: a content analysis study. *BMJ Open.* 2012;2:e001542.
 15. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics.* 2010;126:e427–34.
 16. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:119–32
 17. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, et al. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr.* 2018;44:49.
 18. Daniels L, Heath AL, Williams SM, et al. Baby-led introduction to Solids (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. *BMC Pediatr.* 2015;15:179.
 19. Wright CM, Cameron K, Tsiaka M, et al. Is baby-led weaning feasible? When do babies first reach out for and eat finger foods? *Matern Child Nutr.* 2011;7:27–33.
 20. Townsend E, Pitchford NJ. Baby knows best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a case-controlled sample. *BMJ Open.* 2012;2:e000298.
 21. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Parent-led or baby-led? Associations between complementary feeding practices and health-related behaviours in a survey of New Zealand families. *BMJ Open.* 2013;3:e003946.
 22. Brown A. No difference in self-reported frequency of choking between infants introduced to solid foods using a baby-led weaning or traditional spoon-feeding approach. *J Hum Nutr Diet.* 2017.
 23. Fangupo LJ, Heath ALM, Williams SM, et al. A Baby-Led Approach to Eating Solids and Risk of Choking. *Pediatrics.* 2016;138(4):e20160772.
 24. Hayman RM, Dalziel SR, Baker NJ. Child and Youth Mortality Review Committee. Special report: unintentional suffocation, foreign body inhalation and strangulation. Wellington: Child and Youth Mortality Review Committee; 2013.
 25. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Development and pilot testing of babyled introduction to Solids—a version of baby-led weaning modified to address concerns about iron deficiency, growth faltering and choking. *BMC Pediatr.* 2015;15:99.
 26. Brown A, Lee MA. Descriptive study investigating the use and nature of babyled weaning in a UK sample of mothers. *Matern Child Nutr.* 2011;7:34–47.
 27. Morison BJ, Taylor RW, Haszard JJ, et al. How different are baby-led weaning and conventional complementary feeding? A cross-sectional study of infants aged 6–8 months. *BMJ Open.* 2016;6:e010665.



28. Taylor RW, Williams SM, Fangupo LJ, et al. Effect of a baby-led approach to complementary feeding on Infant Growth and overweight: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171:838-46.
29. Cameron SL, Heath AL, Taylor RW. How feasible is baby-led weaning as an approach to infant feeding? A review of the evidence. *Nutrients.* 2012;4: 1575-609.
30. Brown A, Lee M. Maternal control of child feeding during the weaning period: differences between mothers following a baby-led or standard weaning approach. *Matern Child Health J.* 2011;15:1265-71.
31. Erickson LW. A Baby-Led approach to complementary feeding: Adherence and infant food and nutrient intakes at seven months of age. Doctoral dissertation. University of Otago, 2015.
32. hi L, Krupp D, Remer T. Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *Br J Nutr.* 2014;111:662-71.
33. Rowan H, Harris C. Baby-led weaning and the family diet. A pilot study. *Appetite.* 2012;58:1046-9.
34. Moore AP, Milligan P, Goff LM. An online survey of knowledge of the weaning guidelines, advice from health visitors and other factors that influence weaning timing in UK mothers. *Matern Child Nutr.* 2014;10:410-21.
35. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2011;7:3-26.
36. Brown A. Differences in eating behaviour, well-being and personality between mothers following baby-led vs. traditional weaning styles. *Matern Child Nutr.* 2016;12:826-37.
37. Gosling SD, Vazire S, Srivastava S, et al. Should we trust web-based studies? A comparative analysis of six preconceptions about internet questionnaires. *Am Psychol.* 2004;59:93-104.



LINEA ORECCHIO



AUDIOLSWIM®

Soluzione per proteggere le orecchie in caso di contatto con l'acqua.

AudiolSwim® aiuta a prevenire la presenza di acqua intrappolata nell'orecchio.

Idrata la pelle del condotto uditivo riducendo prurito e irritazione.

AudiolSwim® crea una barriera resistente all'acqua mediante l'erogazione nell'orecchio esterno di una dose composta da una miscela di Tea Tree Oil e di Olio di Oliva.

AudiolSwim® è adatto a tutti, anche ai bambini, a partire da 1 anno di età.



Distribuito in Italia da Lofarma Spa



Acquistalo su www.lofarma.it | Scopri il nostro Shop on line!



Lofarma 1963



Orticaria cronica nel bambino

Carlo Caffarelli,
Giuliana Gianni

Clinica Pediatrica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università di Parma

Not Allergol 2022; vol. 40: n. 1-2: 12-19

INTRODUZIONE

L'orticaria è un'affezione della pelle di natura infiammatoria caratterizzata da elementi pomfoidi fugaci e pruriginosi, localizzati o generalizzati di dimensioni variabili, associati a prurito, o a volte a bruciore. Tranne che in alcune forme, il singolo pomfo scompare entro 24 ore senza reliquati. I pomfi possono essere difficili da individuare su pelli pigmentate (1). L'orticaria può essere isolata (60%) o associata ad angioedema (40%); nel 10% l'angioedema è isolato (2). L'angioedema si caratterizza per l'edema del connettivo lasso del derma, interessa le aree dove il sottocute è più abbondante come labbra, palpebre, genitali ed estremità (2,3), con sensazione di tensione e/o dolore con scomparsa in 72 ore. In circa l'8-30% dei casi, l'orticaria-angioedema acuti persistono per più di 6 settimane e diventano cronici. Le lesioni dell'orticaria acuta e di quella cronica sono simili per cui non è possibile prevedere l'evoluzione all'e-

sordio. Il meccanismo eziopatogenetico dell'orticaria è correlato all'azione dei mediatori liberati in circolo in seguito alla degranolazione dei mastociti, soprattutto l'istamina che sono responsabili dei fenomeni di vasodilatazione, re-

clutamento cellulare, stravasamento di plasma e stimolazione delle terminazioni nervose sul tessuto connettivo locale, che determinano i segni e i sintomi (2-4). L'orticaria cronica può essere spontanea fino al 70-80% dei casi, o inducibile nel

RIASSUNTO

Parole chiave

- Orticaria cronica • bambino • autoanticorpi • antistaminici
- IgE • fattori inducibili

Acronimi

- BHRA: basophil histamine release assay • BAT: basophil activation test
- ASST: autologous serum skin test • TPO: tireoperossidasi • C1INH: C1 inibitore
- CAPS: sindrome periodica associata a criopirina
- TRAPS: tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome
- UAS7: weekly urticaria activity score • AAS: angioedema activity score
- ClndU: cholinergic urticaria activity score • UCT: urticaria control test
- AECT: angioedema control test

In questo articolo sono presentate le caratteristiche cliniche e l'iter diagnostico che l'orticaria cronica, sia spontanea che inducibile, e l'angioedema presenta nel bambino. Viene anche descritta la gestione che si basa sulla rimozione della causa e sulla terapia sintomatica con antistaminici, omalizumab e altri farmaci.



15-40% dei casi. Le due forme possono coesistere nello stesso bambino.

ORTICARIA CRONICA SPONTANEA

L'orticaria cronica spontanea (o comune) è priva di una chiara correlazione con l'esposizione a trigger definiti, anche se i sintomi sono influenzati da elementi aspecifici come stress o da fattori specifici come farmaci (ad es. farmaci antiinfiammatori non steroidei), cibi e infezioni. La guarigione dell'orticaria cronica spontanea ha luogo entro 5 anni in circa il 70% dei casi. Nel 30% - 50% dei casi di orticaria cronica spontanea si riscontrano autoanticorpi IgG funzionali o anti-recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRIα) o anti-IgE legate al FcεRIα che attivano i mastociti (autoimmunità di tipo II) (2-6). I test in vitro per rilevare questi anticorpi sono, il test biologico di reattività dei basofili (basophil histamine release assay (BHRA), o basophil activation test (BAT, con espressione del CD63) e il test immunoenzimatico (Western Blot o ELISA) che non sono standardizzati né sono disponibili nella routine. Il test intradermico con siero autologo, Autologous Serum Skin Test (ASST), è utilizzato come test di screening. Una task force sull'orticaria cronica concluse che nessuno dei test proposti permetteva da solo la diagnosi di OC autoimmune. Questa si può ottenere con la positività sia di un test biologico, che del test immunoenzimatico e dell'ASST. Tutti i 3 criteri sono presenti solo nell'8% dei pazienti (6). La positività di questi test

non si accompagna a peculiari caratteristiche cliniche. Autoanticorpi IgG, IgM e IgA possono essere presenti insieme nello stesso soggetto (7). Nell'OC il recettore delle IgE sulle mastcellule è anche attivato da IgE legati ad autoallergeni (autoimmunità di tipo I) che promuovono la degranolazione delle mastcellule. Sono stati identificati circa 200 autoallergeni per autoanticorpi IgE nell'orticaria cronica spontanea. I più comuni sono tireoperossidasi (TPO) (30% dei pazienti), tireoglobulina, fattore tissutale, IL-24, DNA a doppia elica. Le IgE per IL-24 e TPO fanno rilasciare i mediatori di mastcellule e basofili. Nei soggetti con orticaria cronica e IgE anti-TPO, prick test e intradermo sono positivi per TPO e il trasferimento cutaneo passivo di IgE anti-TPO da un soggetto con orticaria ad un controllo senza IgE anti-TPO provoca la reazione cutanea (8). Un autoanticorpo IgE rivolto verso la IL-24, funzionalmente attivo, è stato dimostrato in gran parte dei pazienti adulti.

Va anche tenuto in considerazione che il bambino con orticaria cronica spontanea è a rischio di sviluppare malattie autoimmuni, principalmente celiachia, malattie della tiroide, diabete tipo 1. Il rischio di celiachia è maggiore di circa 8-10 volte rispetto alla popolazione generale. A volte è vi è remissione dell'orticaria dopo dieta senza glutine. Sono descritti casi in cui l'orticaria si è risolta con il trattamento della concomitante tiroidite autoimmune. Il trattamento con tiroxina non è efficace nel paziente con autoanticorpi antitiroidei eutiroideo con orticaria cronica. Infine l'orti-

caria cronica si associa a polimorfismi di geni che contribuiscono ad aumentare la suscettibilità a sviluppare disordini autoimmunitari (9). In particolare, l'orticaria cronica spontanea è associata nella popolazione delle giovani donne adulte allo sviluppo di un'altra affezione autoimmune entro dieci anni dalla diagnosi (10).

Altri meccanismi patogenetici oltre quello autoimmune, possono essere coinvolti. La degranolazione mastocitaria può avvenire da parte di neuropeptidi, sostanza P e dai prodotti degli eosinofili MBP and EPO attraverso il recettore MRGPRX2. Il fattore tissutale, prodotto anche dagli eosinofili, può avviare la via estrinseca del complemento facendo attivare fattore Xa, trombina e C5a che si legano ai recettori mastcellulari specifici inducendo il rilascio dei mediatori. Il ruolo di eosinofili e basofili si correla con l'infiltrato infiammatorio perivascolare e interstiziale costituito da eosinofili, neutrofilo, linfociti, basofili e in circolo alla presenza in circolo di basopenia e di eosinopenia che potrebbe riflettere la loro traslocazione cutanea.

ORTICARIA CRONICA INDUCIBILE

L'orticaria cronica è inducibile quando può essere riprodotta in seguito all'esposizione a stimoli fisici, ma anche da farmaci o allergeni (Tabella 1). La forma dermatografica è la più comune orticaria cronica da fattori inducenti, seguita dalla colinergica e da quella da freddo, mentre rare sono la ritardata da pressione, per lo più presente in soggetti con



Tabella 1

Tipi di orticaria cronica inducibile

	TRIGGER	TEMPO DI LATENZA DOPO ESPOSIZIONE	PRESENTAZIONE CLINICA	TEST PROVOCAZIONE
Dermografismo	Graffio o sfregamento sulla pelle	5-10 min	Pomfi lineari dovuti alla forza applicata sulla pelle	FricTest, tester dermatografico
Da freddo	Raffreddamento (successivo a esposizione a aria fredda, liquidi o oggetti freddi) e riscaldamento della pelle.	5-10 min	Pomfi localizzati alla zona esposta al freddo	TempTest, cubetto di ghiaccio fondente in sacchetto di plastica
Da pressione ritardata	Stimolo pressorio sostenuto	6-8 ore	Angioedema, eritema	Aste zavorrate, tester dermatografico, sospensione dei pesi sulla spalla
Solare	Luce solare	5-10 min	Pomfi localizzati alla zona esposta al sole	Radiazione UVA e UVB
Da calore	Scaldamento della pelle	5-10 min	Pomfi	Fonte di calore, TempTest
Da vibrazione	Vibrazione prolungata	5-10 min	Angioedema	Vibratore Vortex
Colinergica	Incremento della temperatura corporea interna (e. esercizio fisico, bagno caldo...)	5-10 min	Piccoli pomfi pruriginosi con pronunciata reazione eritematosa; anafilassi nei casi gravi	Macchine per esercizi fisici, bagno caldo
Da contatto	Varie sostanze	Da minuti a giorni	Pomfi che si diffondono oltre l'area di contatto (immunologica) o no (non-immunologica)	Test di applicazione controllati, skin prick test, patch test, IgE specifiche
Acquagenica	Acqua	5-10 min	Pomfi	Impacco o asciugamano imbevuto di acqua a 35-37 °C

orticaria cronica spontanea, quella da caldo, la solare e la vibratoria. L'orticaria fisica andrebbe individuata prima che diventi cronica per attuare le misure di prevenzione necessarie. Reazioni generalizzate con broncospasmo, ipotensione, perdita di coscienza e anafilassi si possono presentare nelle forma colinergica, da caldo, solare, acquagenica. Nell'orticaria da freddo la reazione anafilattica compare in circa 1/3 dei soggetti ed è in rapporto alla estensione della cute esposta e alla durata dell'esposizione. Si verifica più spesso dopo immersioni in mare o piscina, più raramente per effetto dell'aria fredda o l'assunzione di cibi freddi. La remissione dell'orticaria cronica inducibile avviene nel 30%-70% dei casi entro 5 anni. Il dermatografismo sintomatico è quello che si risolve più in fretta seguita dall'orticaria da freddo e colinergica. Anche alcune forme fisiche possono avere un meccanismo autoimmune da IgE verso autoantigeni attivati dal trigger scatenante. L'allergia è raramente in causa. Si può verificare se vi è un'assunzione prolungata, inconsapevole del cibo allergizzante, come può avvenire per assunzione della formula nel lattante, o di additivi molto comuni come il Na benzoato, o di farmaci. Non vi è dimostrazione convincente che i cibi ad alto contenuto di istamina possano causare orticaria in età pediatrica. L'orticaria da allergia al lattice può presentarsi ogni giorno se il soggetto allergico utilizza i guanti di lattice. Gli aeroallergeni possono indurre una forma stagionale per lo più da contatto. L'orticaria inducibile è frequente fino al 25% dei casi, nei soggetti con orticaria



Tabella 2

Strumenti per stabilire attività e controllo della malattia orticaria cronica e qualità di vita del paziente affetto

Attività malattia	Controllo malattia	Qualità della vita
<ul style="list-style-type: none"> • Urticaria Activity Score (UAS) • AAS - Angioedema Activity Score • ColdUAS - Cold Urticaria Activity Score 	<ul style="list-style-type: none"> • UCT - Urticaria Control Test • AECT - Angioedema Control Test 	<ul style="list-style-type: none"> • CU-Q2oL - Chronic Urticaria-Quality of Life Questionnaire • AE-QoL - Angioedema-Quality of Life Questionnaire • CholU-QoL - Cholinergic Urticaria-Quality of Life Questionnaire

cronica spontanea (3,11-13). E' dovuta soprattutto a dermatografismo, pressione, e da FANS. Il dermatografismo può essere presente solo dopo assunzione di cibi specifici. Queste associazioni vanno ricercate per mitigare i sintomi.

L'orticaria cronica in corso di infezione parassitaria, da virus di Epstein-Barr o da micoplasma, sono occasionalmente riportate nel bambino (3). Possibili segnali di una parassitosi possono essere i sintomi addominali ricorrenti, la permanenza in aree a rischio o eosinofilia non interpretata. La risoluzione dell'orticaria si verifica in una minoranza dei casi dopo la guarigione dell'infezione. Non vi è prova che altre infezioni, compresa quella da *Helicobacter pilori*, si associno a orticaria cronica (3).

ANGIOEDEMA ISOLATO

L'angioedema isolato può essere istaminergico (spontaneo, allergico, infettivo) da degranolazione delle mastcellule o non istaminergico che è mediato principalmente dalla bradichinina e non si associa mai ad orticaria. L'angioedema è dovuto alla aumentata permeabilità di

capillari e venule postcapillari. La sede è solo sottocutanea nella forma istaminergica e anche sottomucosa nella forma non istaminergica. Quando l'angioedema assume carattere cronico (episodi ricorrenti per >6 settimane), generalmente volge ad un cambio di diagnosi dalle forme istaminergiche a quelle non istaminergiche, autoimmunitarie ed ereditarie. Quest'ultime comprendono l'angioedema ereditario da mutazione nel gene SERPING1 autosomico recessiva o de-novo (3). Esso comprende forme con deficit di C1 inibitore (C1INH) quantitativo (Tipo I) o funzionale (Tipo II) accompagnati da livelli ridotti di C4, e con C1INH e C4 normali (tipo III dovute a varie mutazioni autosomico dominanti). Nell'angioedema ereditario, l'edema oltre che sottocutaneo, può a volte, essere sottomucoso con coinvolgimento delle prime vie respiratorie (laringe) e comparsa di difficoltà respiratoria e del tratto gastrointestinale con addominalgia, vomito, alterazioni dell'alvo, ascite. In termini di sospetto diagnostico, il versamento peritoneale ecografico e una mancata risposta a antistaminici e/o omalizumab raccoman-

da la valutazione del complemento (14). L'angioedema acquisito da disfunzione e spesso deficit di C1INH o da ACE inibitori compare nell'adulto. Anche gli estrogeni possono indurre angioedema isolato non istaminergico. L'angioedema non istaminergico da farmaci anti-infiammatori non steroidei compare in seguito al blocco della cicloossigenasi ciò che aumenta l'attività della 5-lipossigenasi con rilascio aumentato di cisteinil-leucotrieni che inducono le lesioni. L'edema ipoproteinemico e il linfedema da neoplasie distrettuali vanno distinti dall'angioedema isolato.

ALTRI QUADRI DA DIFFERENZIARE

Le malattie vasculitiche (15,16) sono caratterizzate da papule pomfoidi, purpuree, eritematose, di lunga durata (>24 ore) che alla risoluzione lasciano sulla cute aree brunastre, e da angioedema. Le lesioni sono dolenti, talvolta anche pruriginose o urenti. Possono essere presenti febbre, dolore e edema articolare, addominalgia, petecchie. La diagnosi è confermata dall'associazione di leucoci-



Tabella 3

Management dell'orticaria cronica

1. DIAGNOSI	2. TRATTAMENTO	3. FOLLOW UP
<ul style="list-style-type: none"> • Clinica • Diagnosi differenziale • Severità dei sintomi 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare terapia non farmacologica in orticaria cronica inducibile • Trattamento orticaria e comorbidità 	<ul style="list-style-type: none"> • Step-up terapeutico se inadeguato controllo malattia • Cambiare trattamento se reazioni avverse • Step down terapeutico se assenza sintomi per 3-6 mesi
<p>Comorbidità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disturbi psicologici e/o psichiatrici • Disfunzione tiroidea • Disturbi autoimmuni 		<p>Decisioni basate su misurazioni outcome effettuate dal paziente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test di controllo di malattia (UCT, AECT) • Score di controllo dell'attività di malattia (UAS7, AAS7, ColdUAS, CholUAS) • Strumenti di misurazione della qualità della vita (CU-Q2oL, AE-QoL, CholU-QoL)

toclasia, depositi di fibrina e stravasato di eritrociti alla biopsia. Disturbi autoinfiammatori genetici come la sindrome periodica associata a criopirina (CAPS), la Sindrome periodica associata al recettore 1 del fattore di necrosi tumorale (TRAPS - tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome), le criopirinopatie, dovrebbero essere considerate nella diagnosi differenziale delle manifestazioni esclusivamente pomfoidi, refrattarie agli antistaminici nel bambino. Sono associate talvolta a dermatosi neutrofila, caratterizzata da denso infiltrato neutrofilico perivascolare e interstiziale, con leucocitoclasia senza necrosi della parete vasale (17). Maculopapule giallo-brunastre che si trasformano in pomfi con lo strisciamento (segno di Darier) sono le lesioni caratteristiche della mastocitosi cutanea

o orticaria pigmentosa. L'orticaria papulosa (strofulo) da ipersensibilità alla puntura di insetti si manifesta nella stagione estiva in aree esposte ed è caratterizzata da papulo-vescicole di lunga durata, pruriginose, talvolta con pomfi (3).

VALUTAZIONI DIAGNOSTICHE

Non possediamo un indice laboratoristico su cui sia possibile basare una diagnosi certa di orticaria cronica che rimane clinica. Nelle fasi diagnostiche non è mai indicato eseguire indiscriminatamente una sequenza di test di laboratorio e analisi strumentali di routine senza seguire una logica guidata da un sospetto clinico e da un'anamnesi significativa (3). La durata dei pomfi può indirizzare il processo. Nell'orticaria da

pressione, per la quale è utile eseguire il test da carico, supera le 24 ore. Quando il pomfo dura meno di 24 ore, è possibile avvalersi dell'applicazione dei test di provocazione specifici come supporto solo quando la clinica lo suggerisce in relazione alla necessità di confermare la diagnosi e chiarire i fattori scatenanti (3). E' necessario valutare il deficit quantitativo o funzionale di C1INH quando l'angioedema è isolato. Quando la storia clinica e l'esame fisico non indicano la presenza di un fattore scatenante, il prelievo per emocromo con formula, PCR, VES può essere considerato per tranquillizzare circa la presenza di malattie nascoste rilevanti. E' opportuno eseguire i test per le malattie autoimmuni associate (tiroidite, celiachia). La patogenesi autoimmune può essere verificata, se ritenuto utile nel



contesto assistenziale mediante l'ASST. Questo non è predice la prognosi né la risposta alla terapia (3,11).

GESTIONE

Prima di iniziare la terapia occorre valutarne la gravità ed il controllo (11,18). Sono di ausilio gli score clinici (Tabella 2). Il weekly urticaria activity score (UAS7) richiede per la compilazione di indicare giornalmente il numero dei pomfi e l'intensità del prurito. Viene solitamente utilizzato in modo prospettico per una settimana e costituisce lo standard per valutare l'andamento dell'attività di malattia. Per misurare l'attività dell'angioedema si usa l'angioedema activity score (AAS). Sono stati proposti anche il cholinergic urticaria activity score (CIndU), e il ColdUAS. L'urticaria control test (UCT) e l'angioedema control test (AECT) costituiscono uno strumento per la valutazione del controllo della malattia in tutte le forme di orticaria cronica. L'obiettivo della terapia è ottenere un completo controllo della malattia (UAS7 = 0 and UCT = 16), col mantenimento di una buona qualità di vita (Tabella 3). A questo scopo, quando possibile, il trattamento deve essere causale, evitando il trigger provocante. Tuttavia, a volte può essere difficile evitare completamente l'agente scatenante. Nell'orticaria da freddo, l'esposizione può essere non prevedibile o il sottrarsi alle attività acquatiche molto penalizzante. Per il rischio di sviluppare reazioni sistemiche, ci si dovrebbe immergere in acqua con una temperatura possibilmente di 25 C° e i pazienti o i loro tutori

devono avere con sé l'adrenalina da utilizzare in caso di anafilassi.

Non vi sono biomarker che possano guidare l'approccio terapeutico. Gli step-up terapeutici sono suddivisi in più momenti (Tabella 4). In prima linea è raccomandato l'uso di antistaminici anti-H1 orali di 2^a generazione privi degli effetti collaterali legati al superamento della barriera emato-encefalica, in seconda linea, l'omalizumab e in terza la ciclosporina, con posologia modulata, in termini di dosaggio, intervalli di somministrazione, durata, in base alla risposta clinica (19).

Il controllo dei sintomi è raggiunto con gli anti-H1 in circa il 50% dei casi. La

terapia va assunta per 7-15 giorni per valutarne l'efficacia. Quando l'orticaria è sotto controllo, la loro sospensione andrebbe valutata, in genere, non prima di 3 mesi. Non vi sono dimostrazioni della maggiore efficacia clinica di una molecola rispetto ad un'altra. Dopo opportuna valutazione del rapporto rischio-beneficio, alcuni dati indicano che si può arrivare alla risoluzione del quadro aumentando off-label la dose standard di anti-H1 fino a 4 volte nonostante si associ a sonnolenza. Tuttavia, pochi bambini rispondono quando la dose è aumentata per più di 2 volte. Brevi cicli, per gli effetti collaterali, di glucocorticoidi sistemici si utilizzano nelle esacerbazioni dell'orticaria cronica



Tabella 4

Trattamento sintomatico dell'orticaria cronica

OPZIONI DI STEP-UP	OPZIONI DI STEP-UP	
Iniziare con dose standard di H1-AH di seconda generazione ed eventualmente incrementare la dose di H1-AH fino a 4 vv/die	Risposta completa >3 mesi	Graduale riduzione della dose
Se non risponde: Aggiungere Omalizumab a H1-AH	Risposta completa >6 mesi	Interruzione (Estensione dell'intervallo a 1 volta fino a 8 settimane, poi sospendere)
Se non risponde: Incrementare dose Omalizumab e/o ridurre gli intervalli	Risposta completa >6 mesi	Interruzione (Estensione dell'intervallo a 1 volta fino a 8 settimane, poi sospendere)
Se non risponde: Aggiungere Ciclosporina a H1-AH	Risposta completa >6 mesi	Interruzione (Graduale riduzione della dose)
Se non risponde: Considerare trattamenti alternativi/sperimentali		

Modificato da 2



e nella forma da pressione. L'omalizumab è un anticorpo monoclonale anti-IgE efficace che si aggiunge agli anti-H1 nelle forme non responsive di orticaria cronica spontanea. È autorizzato dopo i 12 anni, ma ci sono dati di buona efficacia anche nel bambino più piccolo. Nella maggior parte dei casi i sintomi regrediscono nella prima settimana di terapia, in altri casi la risoluzione è più lenta. La mancata risposta si ha nel 10–20% dei casi. L'omalizumab è utile nell'OC inducibile, dermatografismo, da freddo, solare, anche se non vi è al momento l'indicazione. Nell'orticaria cronica spontanea è raccomandabile iniziare il trattamento con dosi di 300 mg ogni 4 settimane, con efficacia comprovata da diversi robusti trial clinici. In caso di risposta insufficiente, si può valutare di aumentare la dose rispetto a quella standard, fino a

un massimo di 600 mg ogni 14 giorni, massimo per 6 mesi, sulla base dell'esperienza dell'utilizzo di tale farmaco nei pazienti con asma (20). Nei casi refrattari diversi farmaci sono impiegati off-label, principalmente la ciclosporina A e il montelukast. Nell'orticaria cronica trattata con ciclosporina sono stati descritti eventi avversi come ipertensione, epilessia, irsutismo, insufficienza renale acuta, tali da richiedere un monitoraggio seriato clinico-laboratoristico in questi pazienti (21). Numerosi altri farmaci sono stati suggeriti nell'orticaria cronica, ma mancano prove certe per raccomandare il loro utilizzo.

CONCLUSIONI

Nelle ultime decadi si è assistito ad un incremento delle conoscenze sulla pato-

genesi dell'orticaria cronica. Nonostante questo, la ricerca delle cause costituisce una sfida, in quanto meccanismi patogenetici diversi sottendono manifestazioni cliniche simili. Inoltre non sempre la comprensione della patogenesi consente provvedimenti causali. Questo è insoddisfacente in quanto l'orticaria cronica impaurisce i pazienti e i loro familiari, compromette lo svolgimento delle attività di ogni giorno e la qualità dei rapporti interpersonali. La presenza di angioedema influenza ulteriormente la qualità della vita. Occorre quindi rassicurare il paziente e i genitori e offrire le nuove opzioni terapeutiche con le quali è stato assai migliorato il controllo della malattia nella popolazione pediatrica. In prospettiva, nuovi promettenti farmaci sono in studio per ottenere un completo controllo dei sintomi.



Bibliografia

1. Lehloenya, R. J., Phillips, E. J., Pasiaka, H. B., et al. Recognizing drug hypersensitivity in pigmented skin. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* 42, 219–238 (2022).
2. Kolkhir, P., Gimenez-Arnau, A., Kulthanan, K. et al, Urticaria. *Nature Reviews* 8, 61 (2022)
3. Caffarelli, C., Paravati, F., El Hachem, M., et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital. J. Pediatr.* 45,101(2019).
4. Church, M. K., Kolkhir, P., Metz, M., et al. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol. Rev.* 282, 232–247 (2018).
5. Marcelino, J. et al. What basophil testing tells us about CSU patients - results of the CORSA study. *Front. Immunol.* 12, 742470 (2021).
6. Schoepke, N. et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy* 74, 2427–2436 (2019).
7. Altrichter, S. et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against Fc RI are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 75, 3208–3215 (2020).
8. Sánchez, J., Sánchez, A., Cardona, R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 11, 29–42 (2019).
9. Jurado-Escobar, R. et al. Genetic variants in cytosolic phospholipase A2 associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria/ angioedema. *Front. Pharmacol.* 12, 667824 (2021).
10. Losol, P., Yoo, H.-S., Park, H.-S. Molecular genetic mechanisms of chronic urticaria. *Allergy. Asthma. Immunol. Res.* 6, 13 (2014).
11. Zuberbier, T. et al. The international



EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 77, 734–766 (2022).

12. Magerl, M. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 71,780–802 (2016).

13. Weller, K. et al. Epidemiology, comorbidities, and healthcare utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36, 91–99 (2022).

14. Farkas, H., Balla, Z., Riedl, M.A. et al. Differentiating histaminergic and nonhistaminergic angioedema with or without urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 150,1405–9 (2022).

15. Peter, J., Krause, K., Staubach, P. et al. Chronic urticaria and recurrent angioedema: clues to the mimics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9, 2220–2228 (2021).

16. Marzano, A. V. et al. Urticarial vasculitis: clinical and laboratory findings with a particular emphasis on differential diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 149, 1137–1149 (2022).

17. Gusdorf, L., Lipsker, D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoimmune-inflammatory disorders, and beyond. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 34, 685–690 (2020).

18. Weller, K. et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) – a patient-

reported outcome instrument for assessing angioedema control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8, 2050–20574 (2020).

19. Curto-Barredo, L., Spertino, J., Figueras-Nart, I., et al. Omalizumab uposing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br. J. Dermatol.* 179,210–2 (2018).

20. Alizadeh Aghdam, M., van den Broek, F., Rijken, F., et al. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8,1426–7 (2020).

21. Vena, G.A., Cassano, N., Colombo, D., et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55,705–9 (2006).

Il portale di Lofarma dedicato ai medici

Sei già iscritto alla nostra Area Riservata Medici?

Lofarma, azienda farmaceutica leader nella diagnosi e nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche, ha realizzato all'interno del proprio sito web un portale riservato alla classe medica.

Registrandosi si potrà accedere ad un archivio digitale esclusivo e sempre aggiornato, che include studi e pubblicazioni, cataloghi informativi, video divulgativi e rubriche tematiche.

All'interno dell'area riservata, nella sezione Lofarma Academy, si ha accesso a programmi di formazione, incontri informativi e di divulgazione scientifica per approfondire le tematiche legate al mondo dell'allergologia. I contenuti sono realizzati grazie al prezioso contributo di medici specializzati.



«Migliorare la qualità della vita delle persone ALLERGICHE, perché tutto ha inizio con un respiro.»



Area Riservata Medici di Lofarma.it | [Iscriviti ora!](#)
www.lofarma.it



La Sindrome di Attivazione Mastocitaria: diagnosi e terapia

Patrizia Bonadonna

Unità Operativa Complessa di Allergologia
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata
di Verona

Not Allergol 2022; vol. 40: n. 1-2: 20-29

INTRODUZIONE

I mastociti sono cellule effettrici granulate e multifunzionali del sistema immunitario che si trovano in tutti i tessuti vascolarizzati. In seguito a stimolazione, queste cellule producono e/o secernono una serie di mediatori pro-infiammatori, vasoattivi e citochine. Alcuni di questi mediatori sono costantemente rilasciati e possono contribuire ai processi fisiologici e al mantenimento dell'omeostasi tissutale (1).

I mastociti presentano costitutivamente un numero di recettori biologicamente attivi, come il recettore ad alta affinità per IgE, noto come Fc RI, il recettore del fattore delle cellule staminali (KIT=CD117) e il recettore proteico scoperto di recente: MRGPRX2 che

può attivare la cellula in modo IgE-indipendente, ad esempio mediante azione diretta di alcuni farmaci come i chinoloni o i miorilassanti (2).

L'attivazione dei mastociti è caratteristica di varie condizioni come nelle allergie IgE-mediate, quali l'allergia ai pollini, agli alimenti, al veleno di imenotteri e a farmaci. La gravità delle reazioni allergiche dipende da diversi fattori, come il tipo di allergene, le condizioni di comorbidità, la presenza di una malattia clonale dei mastociti e il background genetico di un individuo. La manifestazione più grave ed acuta dell'attivazione dei mastociti è l'anafilassi (3).

Quando i sintomi clinici risultanti sono gravi, sistemici e ricorrenti può essere diagnosticata una sindrome di attivazione mastocitaria (MCAS).

LA SINDROME DI ATTIVAZIONE MASTOCITARIA

Mast Cells Activation Syndrome

La diagnosi di MCAS può venire sospettata se vengono soddisfatti questi 3 criteri:

- a)** Presenza di sintomi clinici ricorrenti gravi, sistemici (spesso si manifestano come anafilassi) e che coinvolgono almeno 2 organi
- b)** Aumento documentato dei livelli sierici di triptasi durante l'evento acuto (l'aumento deve essere del 120% + 2 ng/mL)
- c)** Risposta dei sintomi alla terapia con farmaci che stabilizzano i mastociti e/o a farmaci con azione diretta contro la produzione di mediatori dei mastociti e/o a farmaci che bloccano il rilascio di mediatori gli effetti dei mediatori stessi.



Affinchè la diagnosi venga confermata tutti e tre i criteri devono essere soddisfatti. (Tabella 1).

A seconda dell'eziologia la Sindrome di Attivazione Mastocitaria può essere poi suddivisa in (4) (Figura 1):

- **MCAS primaria** (o monoclonale) dove è confermata la clonalità dei mastociti per la presenza, nella maggior parte dei pazienti, della mutazione del gene KIT che determina a sua volta un incremento nel numero dei mastociti e un aumento della loro reattività
- **MCAS secondaria** in cui è documentata un'allergia IgE-mediata o altri in cui disturbi allergici sono mediati dal meccanismo IgE-indipendente
- **MCAS idiopatica** in cui non viene identificata alcuna malattia o eziologia sottostante

MASTOCITOSI: CRITERI DIAGNOSTICI E CLASSIFICAZIONI

La mastocitosi è una patologia eterogenea, caratterizzata dalla proliferazione clonale di mastociti aberranti in differenti organi e tessuti.

La classificazione della World Health Organization (WHO) del 2017 ha riconosciuto la mastocitosi come entità patologica a sé stante, distinguendola dalle neoplasie mieloproliferative alle quali per lungo tempo era stata associata, e ne distingue tre principali forme clinicopatologiche: la mastocitosi cutanea (cutaneous mastocytosis - CM), la mastocitosi sistemica (systemic mastocytosis - SM) e il sarcoma mastcellulare (mastcell sarcoma - MCS).

RIASSUNTO

Acronimi

- MCAS Mast Cells Activation Syndrome- Sindrome di Attivazione Mastocitaria
- WHO World Health Organization
- CM cutaneous mastocytosis
- SM systemic mastocytosis – mastocitosi sistemica
- MCS mastcell sarcoma – sarcoma mastcellulare
- ISM Indolent – Mastocitosi sistemica indolente
- BMM Bone marrow mastocytosis – Mastocitosi limitata al midollo osseo
- SM – SSM Smoldering – Mastocitosi sistemica smoldering
- ASM systemic mastocytosis Aggressive –Mastocitosi sistemica aggressiva
- SM-AHN systemic mastocytosis associated with an hematological neoplasia – Mastocitosi sistemica con un'associata neoplasia ematologica
- MCL Mastcell Leukemia- Leucemia mastcellulare
- HaT Ereditaria alfa triptasemia- alfa-triptasemia ereditaria
- HVA Hymenoptera Venom Allergy – allergia al veleno degli imenotteri
- sBT triptasi basale
- VIT Venom Immunotherapy –Immunoiterapia per il veleno di imenotteri

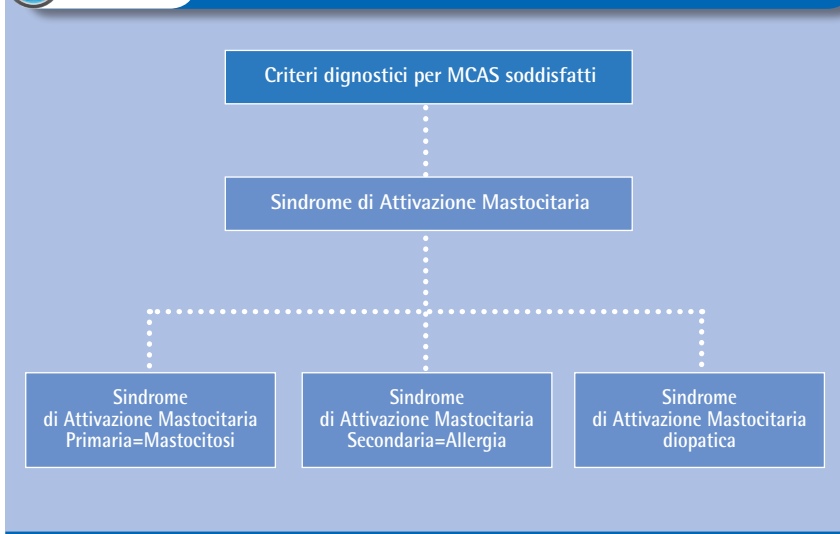
Le sindromi da attivazione mastocitaria (MCAS) costituiscono un gruppo di disordini caratterizzati dalla presenza di sintomi dovuti al rilascio di mediatori dei mastociti. Esiste una forma primaria di MCAS: la Mastocitosi e delle forme secondarie: le allergie e una forma idiopatica dove non è possibile identificare la causa di tale attivazione.

La letteratura ha confermato che esiste un'associazione preferenziale tra allergia al veleno degli imenotteri e la mastocitosi in particolare con un particolare forma clinica caratterizzata dalla presenza della tipica mutazione genetica ,ma assenza delle tipiche lesioni cutanee della mastocitosi. Questa forma di mastocitosi viene chiamata Bone Marrow Mastocytosis (BMM). La diagnosi di BMM dovrebbe essere sempre esclusa in pazienti con quadro clinico suggestivo (es. anafilassi ricorrenti, osteoporosi severa inspiegata, sintomi da mediatore). E importante identificare tempestivamente i pazienti affetti da disturbi clonali dei mastociti in quanto questi soggetti, avendo un rischio maggiore di anafilassi ,devono essere forniti di adrenalina auto iniettabile e se allergici agli imenotteri devono sottoporsi all'immunoterapia specifica per tutta la vita inoltre tali pazienti devono tenere controllato lo stato del loro metabolismo osseo in quanto hanno un rischio molto più elevato rispetto alla popolazione generale di avere osteoporosi con rischio di fratture vertebrali.



Figura 1

Classificazione delle Sindromi di Attivazioni Mastocitaria



La mastocitosi cutanea (vale a dire localizzata esclusivamente sulla cute) è tipica dei bambini nei quali tende a regredire spontaneamente prima della pubertà; negli adulti si presenta in percentuale variabile, ma in più del 90% è associata ad una mastocitosi sistemica per cui in caso ci si trovi di fronte ad un adulto con lesioni cutanee tipiche di mastocitosi cutanea va eseguito sempre uno studio midollare per confermare la presenza di una forma sistemica di mastocitosi (4).

Secondo la classificazione della (WHO), di recente revisionata (5) la Mastocitosi Sistemica a sua volta viene suddivisa in 6 sottotipi diversi:

1. Mastocitosi sistemica indolente (*Indolent SM - ISM*)
2. Mastocitosi limitata al midollo osseo (*Bone marrow mastocytosis - BMM*)

3. Mastocitosi sistemica smoldering (*Smoldering SM - SSM*);
4. Mastocitosi sistemica aggressiva (*Aggressive SM - ASM*);
5. Mastocitosi sistemica con un'associazione neoplasia ematologica (*SM associated with an hematological neoplasia - SM-AHN*);
6. Leucemia mastocellulare (*Mastcell Leukemia - MCL*).

Per confermare la diagnosi di SM devono essere ricercati i criteri diagnostici definiti dalla WHO che includono un criterio maggiore e quattro criteri minori (Tabella 2). La diagnosi di SM è possibile in presenza del criterio maggiore e di almeno un criterio minore o in presenza di almeno tre criteri minori. Recentemente c'è stato un aggiornamento dei criteri minori (5), infatti tra i criteri minori la triptasi basale (sBT)

deve essere >20 ng/ml, ma tale valore dovrebbe essere aggiustato in caso di alfa-triptasemia ereditaria (HaT).

L'alfa-triptasemia ereditaria è un tratto genetico costituzionale con caratteristiche di ereditarietà autosomica dominante, di recente scoperta (6) caratterizzato da aumento del numero di copie del gene TPSAB1 che codifica per entrambi gli alleli α e β per la triptasi. Questo tratto genetico è assai diffuso in quanto è stato stimato che sia presente nel 5% della popolazione generale (7). In generale l'HaT è caratterizzato da un aumento dei livelli sierici di triptasi e da una varietà di sintomi di attivazione di MC, inclusa l'anafilassi ricorrente. Recentemente è stata descritta una prevalenza significativamente più alta di HaT (12-17%) nei pazienti con SM ed è stato tra l'altro confermato che i pazienti affetti da mastocitosi e HaT hanno un'incidenza maggiore di sintomi da mediatore: in particolare, hanno un rischio molto elevato di anafilassi (8). Pertanto, in presenza di elevati livelli sierici di sBT ma in assenza di sintomi chiaramente suggestivi di SM, o in pazienti nei quali lo studio midollare abbia escluso una SM, è consigliato il monitoraggio clinico-laboratoristico e la genotipizzazione del gene TPSAB1 o, se non disponibile, il dosaggio della sBT sierica nei familiari.

Quando invece la diagnosi di SM è confermata con i suddetti criteri, per una corretta classificazione delle varianti ISM, BMM, SSM e ASM è richiesta la correlazione con i cosiddetti reperti "B" o "B" findings indicativi di un alto burden di malattia e i reperti "C" o "C"



findings segni di danno d'organo indotto da infiltrati di mastociti (Tabella 2 e 3). La presenza di almeno un reperto "C" è necessaria per la diagnosi di ASM, mentre la SSM è definita dalla presenza di almeno 2 reperti "B" e all'assenza di reperti "C". Nella ISM può essere presente al massimo un reperto "B" e sono assenti reperti "C" (5).

MASTOCITOSI E ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI

I pazienti affetti da Mastocitosi possono manifestare sintomi legati alla massiva attivazione dei mastociti e al conseguente rilascio di mediatori; i sintomi possono includere sintomi cutanei (prurito, flushing ecc), sintomi gastro-intestinali (dolore addominale, dispepsia, diarrea) e dolore alle ossa e ai tessuti molli, cefalea ma il sintomo caratteristico è l'anafilassi.

La prevalenza di anafilassi, infatti, nei pazienti con mastocitosi è molto più alta rispetto a quella della popolazione generale (0,05-2%) ed è stimata attorno al 22-49% negli adulti e tra il 6-9% nei bambini (9).

Un'ampia varietà di stimoli (veleno di imenotteri, farmaci o alimenti) possono innescare la reazione anafilattica, sebbene in molti casi non sia possibile identificare alcun fattore scatenante (anafilassi idiopatica). In generale però gli studi presenti in letteratura hanno dimostrato che il trigger più comune di anafilassi nei soggetti con mastocitosi è rappresentato dalle punture di imenotteri (10).

La letteratura ha confermato che esiste un'associazione preferenziale tra allergia al veleno degli imenotteri (HVA) e i disordini clonali dei mastociti per vari motivi (11).

Innanzitutto perché a prevalenza di HVA nei pazienti con mastocitosi sistemica (20-30%) è più alta che la prevalenza nella popolazione generale europea degli adulti (0,3%-8,9%) (12). Inoltre perché la puntura degli imenotteri rappresenta il fattore scatenante più comune di anafilassi nei pazienti adulti con mastocitosi (22 - 60 % dei casi) (13); al contrario, nei bambini con mastocitosi, le punture degli imenotteri non hanno un ruolo così determinante nel provocare anafilassi (14,15). L'associazione tra HVA e mastocitosi è inoltre confermata dalla maggiore prevalenza di mastocitosi nei pazienti con HVA sistemica (1-7,9%) rispetto alla po-

polazione adulta generale (10-17 per 100.000 soggetti) (16-18).

La variante della mastocitosi sistemica che più frequentemente colpisce i pazienti che hanno anafilassi da veleno di imenotteri è la Bone Marrow Mastocytosis (BMM).

Nella **Bone Marrow Mastocytosis** i criteri diagnostici per la mastocitosi del WHO sono soddisfatti in quanto è presente il coinvolgimento del midollo osseo, anche se spesso non ci sono i classici aggregati di mastociti clonali, ma mastociti atipici isolati o in piccoli aggregati (Figura 2), sono assenti le tipiche lesioni cutanee ed inoltre la sBT alla diagnosi può essere nella norma o solo moderatamente aumentata, a dimostrazione del basso burden di malattia (19). Per tali ragioni, in presenza di un quadro clinico fortemente sospetto per SM è di fondamentale importanza riferire il paziente ad un



Tabella 1

Criteri diagnostici della Sindrome di Attivazione Mastocitaria

Tutti e tre i criteri (a+b+c) devono essere soddisfatti

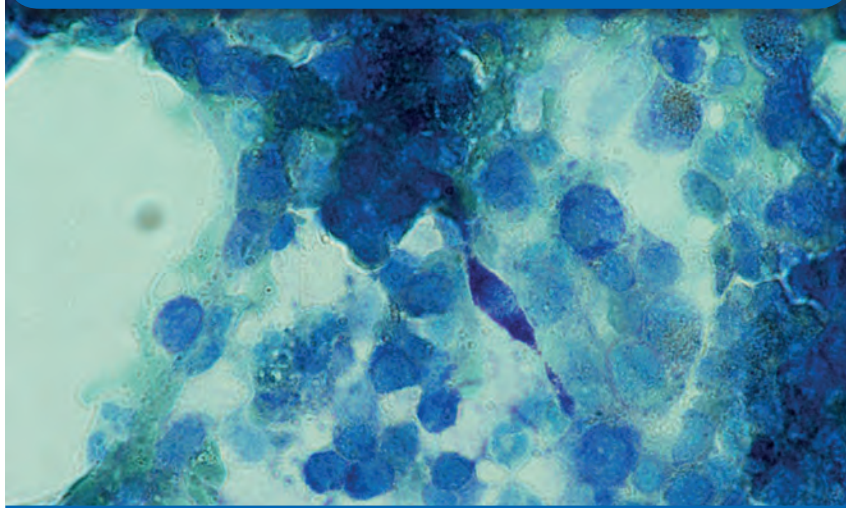
- A. Presenza di sintomi clinici ricorrenti gravi, sistemici (spesso si manifestano come anafilassi) e che coinvolgono almeno 2 organi
- B. Aumento documentato dei livelli sierici di triptasi durante l'evento acuto (l'aumento deve essere del 120% + 2 ng/mL)
- C. Risposta dei sintomi alla terapia con farmaci che stabilizzano i mastociti e/o a farmaci con azione diretta contro la produzione di mediatori dei mastociti e/o a farmaci che bloccano il rilascio di mediatori gli effetti dei mediatori stessi

Adattata da ref. Valent J Allergy Clin Immunol Pract. 2022



Figura 2

Tipici mastociti midollari fusati colorati con blue di Toluidina



centro specializzato che disponga di strumenti diagnostici adeguatamente sensibili da consentire di porre diagnosi anche sulla base dei soli tre criteri minori.

In generale, la prognosi dei pazienti con BMM è considerata più favorevole rispetto ai pazienti con altri sottotipi di SM (19) soprattutto nei pazienti in cui la malattia si è sospettata esclusivamente per l'anafilassi da imenotteri. Questi pazienti spesso non presentano altri sintomi mediatori a parte l'anafilassi da imenotteri questa peculiarità insieme all'assenza delle lesioni cutanee rende difficile il sospetto diagnostico e quindi la malattia può rimanere sconosciuta o stabilita solo dopo diversi anni. Ecco perché si pensa che questo tipo di mastocitosi non sia così rara bensì sia solo sotto-diagnosticata, sembra infatti, secondo recenti studi,

che i pazienti con BMM rappresentano circa un terzo di tutti i casi di ISM (19). Questa variante tempo fa veniva misconosciuta proprio perché troppo spesso si tendeva ad escludere una mastocitosi sistemica se nel paziente non si reperivano le tipiche lesioni cutanee. Tra i criteri diagnostici che servono per indirizzare nella diagnosi della mastocitosi c'è un aumento della trip-tasi basale e questo potrebbe essere un criterio utile per selezionare i pazienti con HVA idonei per la valutazione BM quando si sospetta SM (9) quindi se il valore sBT è superiore a 25 ng/ml, viene immediatamente indicata una valutazione completa del BM. Nel caso però i pazienti presentino un valore di sBT superiore alla norma (> 11.4 ng/ml) ma inferiore a 25 ng/ml la decisione se sottoporre il paziente a valutazione midollare completa risulta

talora più difficile soprattutto perché nella BMM non ci sono le lesioni cutanee.

Quindi in caso di anamnesi positiva per anafilassi da imenotteri, farmaci o alimenti o idiopatiche, l'applicazione dello score proposto dallo *Spanish Network on Mastocytosis* (REMA) potrebbe essere di grande aiuto in quanto consente di identificare i pazienti meritevoli di approfondimento diagnostico e studio midollare. I pazienti il cui REMA score sia >2, sulla presenza o meno di quattro parametri valutati (sesso maschile, sBT >25 ng/ml, sincope o presincope e assenza di orticaria e angioedema in corso di reazione allergica) (Tabella 4), hanno un'elevata probabilità di essere affetti da un disordine clonale mastocitario, con una sensibilità del 92% e una specificità del 81% (20).

TRATTAMENTO DEI PAZIENTI AFFETTI DA MASTOCITOSI E ALLERGICI AGLI IMENOTTERI

È noto che non ci sia la possibilità di attuare alcun trattamento farmacologico preventivo per l'allergia al veleno di imenotteri.

I pazienti affetti da tale allergia dovrebbero avere sempre a disposizione la terapia d'emergenza, che include antistaminici, corticosteroidi e adrenalina auto-iniettabile.

L'immunoterapia specifica (VIT) invece rappresenta un trattamento sicuro ed efficace, che riduce il rischio di successive reazioni sistemiche e riduce la morbilità



e la mortalità. Le indicazioni alla prescrizione di immunoterapia del veleno di imenotteri nei pazienti con mastocitosi è identica di quella della popolazione generale (21).

Per quanto riguarda invece la durata di tale terapia: la letteratura ha confermato che nella popolazione generale un minimo di cinque anni di trattamento è indicato per ottenere un'efficacia a lungo termine mentre è diverso se i pazienti sono affetti da mastocitosi.

Infatti i pazienti con mastocitosi e HVA, che erano protetti durante la VIT, possono avere reazioni molto gravi dopo l'interruzione della VIT (22); quindi, quando viene stabilita una diagnosi di mastocitosi, questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a VIT per tutta la vita (22); pertanto, da un punto di vista pratico e indipendentemente dal valore della sBT, è stato suggerito di eseguire un accurato work-up ematologico prima di interrompere l'immunoterapia in quei pazienti con reazioni molto gravi con ipotensione e senza orticaria e angioedema, al fine di escludere una mastocitosi. Al fine di migliorare la compliance dei pazienti nella popolazione HVA che devono continuare le iniezioni per tutta la vita, può essere proposto un intervallo esteso di 3-4 mesi e questa schedula, adottata dopo 5 anni di immunoterapia, sembra essere sicura ed efficace (23).

In base ai dati presenti in letteratura, l'efficacia della VIT alle dosi standard nei pazienti con mastocitosi è leggermente inferiore rispetto alla popolazione generale, ma conferisce comunque una protezione completa nella maggior parte dei pazienti in seguito a successiva puntura



Tabella 2

Criteria for diagnosis and definition of major clinical variants in systemic Mastocytosis (SM) (WHO, 2008; updated in 2022)

MAJOR CRITERION
Multifocal, dense infiltrates of MC (15 or more MC in aggregates) detected in section of BM and/or other extracutaneous organ(s) and confirmed by tryptase immunohistochemistry or other special stains
MINOR CRITERIA
<ul style="list-style-type: none"> a. In biopsy sections of BM or other extracutaneous organs, more than 25% of MC in the infiltrate are spindle-shaped or have atypical morphology or, of all MC in BM aspirate smears, more than 25% are immature or atypical MC. b. Detection of any activating KIT point mutation in BM, blood or other extracutaneous organ(s) c. Expression of CD25 and/or CD2 and/or CD30 on MC in BM, blood or other extracutaneous organ(s) d. Serum total tryptase *persistently > 20 ng/ml (if there is an associated myeloid neoplasia this criterion isn't valid) <p><i>*should be adjusted in case of hereditary alpha-tryptasaemia</i></p>
B FINDINGS
<ul style="list-style-type: none"> 1. > 30% infiltration of cellularity by MC (focal, dense aggregates) in BM biopsy and serum total tryptase >200 ng/ml 2. Myeloproliferation or signs of dysplasia but criteria are not met for definitive diagnosis of an associated haematological neoplasms, no prominent cytopenias; 3. Hepatomegaly and/or splenomegaly on palpation without impairment of organ function and/or lymphadenopathy on palpation/imaging (> 2 cm) 4. Kit D816 V mutation with Variant allele frequency (VAF) ≥ 10
C FINDINGS
<ul style="list-style-type: none"> 1. BM dysfunctions caused by neoplastic MC infiltration manifested by 1 or more cytopenia: ANC < 1 x 10⁹/L, Hb < 10 g/dL, or platelets < 100 x 10⁹/L without other haematological neoplasms 2. Hepatomegaly on palpation with impairment of liver function, ascites, and/or portal hypertension 3. Skeletal lesions: osteolyses and/or pathologic fractures 4. Palpable splenomegaly with hypersplenism 5. Malabsorption with weight loss from gastrointestinal tract MC infiltrates

Legend: MC: mast cells. BM: bone marrow; ANC: absolute neutrophils count.
 Tratto da *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719



Tabella 3

DIAGNOSI	CRITERI DIAGNOSTICI
Mastocitosi Sistemica	Sono stati soddisfatti il criterio maggiore + 1 criterio minore o almeno 3 criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> Mastocitosi sistemica indolente (Indolent SM - ISM) 	<ul style="list-style-type: none"> Meno di 2 B findings, non C findings
<ul style="list-style-type: none"> Mastocitosi sistemica Limitata al midollo osseo (Bone marrow mastocytosis - BMM) 	<ul style="list-style-type: none"> Meno di 2 B findings, non C findings, assenza di lesioni cutanee
<ul style="list-style-type: none"> Mastocitosi sistemica smoldering (Smoldering SM - SSM) 	<ul style="list-style-type: none"> Più di un B findings, no C finding
<ul style="list-style-type: none"> Mastocitosi sistemica aggressiva (Aggressive SM - ASM) 	<ul style="list-style-type: none"> Almeno un C finding
<ul style="list-style-type: none"> Mastocitosi sistemica con un'associata neoplasia ematologica (SM associated with an hematological neoplasia - SM-AHN) 	<ul style="list-style-type: none"> Soddisfatti sia i criteri WHO per la diagnosi di Mastocitosi Sistemica che i criteri per la neoplasia ematologica associata
<ul style="list-style-type: none"> Leucemia mastocellulare (Mastcell Leukemia - MCL). 	<ul style="list-style-type: none"> Infiltrazione di mastociti all'aspirato midollare >20% ; o infiltrazione diffusa di mastociti immaturi alla biopsia midollare

Adattato da *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719

(86%). Nei pazienti non completamente protetti che hanno presentato nuovamente una sintomatologia sistemica dopo puntura da parte dello stesso imenottero, è indicato aumentare la dose di mantenimento della VIT a 200 ug. (24) Inoltre, nei pazienti con mastocitosi, una premedicazione con antistaminico H1 può essere utilizzato per ridurre il numero e la gravità di reazioni locali estese successiva all'immunoterapia; più

recentemente, diversi case report hanno dimostrato che il pretrattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE (Omalizumab) può consentire una fase di induzione più rapida e il raggiungimento di dosi più elevate di immunoterapia (25).

MASTOCITOSI E OSTEOPOROSI

Circa un terzo dei pazienti con SM presenta un'osteopatia che può mani-

festarsi in forma di osteoporosi, osteopenia o osteosclerosi, con conseguente aumento del rischio di fratture (26).

La prevalenza dell'osteoporosi nei pazienti affetti da SM è probabilmente sottostimata, con percentuali variabili tra l'8 e il 40% nelle forme indolenti. Viceversa, la SM è considerata una rara causa di osteoporosi secondaria e l'incidenza di SM tra pazienti con osteoporosi inspiegata non è del tutto nota. L'osteoporosi inspiegata può rappresentare l'unica manifestazione di sospetto per BMM, la cui diagnosi dovrebbe essere esclusa in pazienti con ridotta densità minerale ossea per età, non ascrivibile ad altre cause, soprattutto se giovani o di sesso maschile.

Diversamente dai pazienti con anafilassi da imenotteri, per i quali il REMA score può fornire l'indicazione allo studio midollare, per la valutazione dei pazienti con osteoporosi inspiegata e sospetta SM, in assenza di lesioni cutanee sospette, non è ancora disponibile uno score diagnostico predittivo della diagnosi.

In questi casi la determinazione della sBT può suggerire l'indicazione allo studio midollare in pazienti con livelli >25 ng/ml. Tuttavia, da un recente studio condotto su un'ampia coorte di pazienti, è emerso che circa il 40% dei pazienti con osteoporosi severa e disturbi clonali mastocitari presenta valori di sBT <20 ng/ml. Pertanto, anche in presenza di valori di sBT solo poco superiori al limite di 11.4 ng/ml ma in presenza di elementi clinici di sospetto, permane l'indicazione allo studio midollare (18).



**GESTIONE
DEI SINTOMI CLINICI
DA ATTIVAZIONE MASTOCITARIA**

I pazienti affetti da Sindrome di Attivazione Primaria, Secondaria o Idiopatica possono presentare un quadro clinico di malattia assai eterogeneo. Ci sono pazienti affetti da anafilassi scatenati da vari triggers, tra cui il veleno di imenotteri, i farmaci, etc., ma talvolta possono avere sintomi che derivano dal rilascio di mediatori chimici da parte dei mastociti. Essi possono interessare praticamente qualunque organo e apparato, anche se i sintomi più frequenti coinvolgono la cute e sono rappresentati da orticaria, prurito e flushing. I sintomi gastrointestinali includono la diarrea, associata o meno a dolori addominali, oltre che la piroisi gastrica. Sono annoverati tra i sintomi mediatore correlati anche manifestazioni non specifiche tra cui la cefalea, la depressione, e i dolori ossei; in virtù della loro aspecificità, in molti casi può essere difficile attribuire tali condizioni alla mastocitosi o ad altre patologie concomitanti (18).

L'istamina è il principale mediatore prodotto dai mastociti e liberato in seguito alla loro attivazione. Essa gioca un ruolo centrale nello sviluppo dei sintomi mediatore correlati, legandosi ai recettori H1 e H2 presenti su diversi tipi cellulari. In virtù del ruolo chiave dell'istamina nello sviluppo dei sintomi mediatore correlati, l'approccio farmacologico consigliato nei pazienti con mastocitosi si basa principalmente sull'utilizzo di farmaci antistaminici.

Gli antagonisti del recettore H1 dell'i-

stamina rappresentano la prima linea di terapia per la gestione dei sintomi cutanei, tra cui il prurito, l'orticaria ed il flushing. Gli antistaminici di seconda generazione (ad es. cetirizina, rupatadina, levocetirizina, desloratadina) sono i più utilizzati, essendo in grado di controllare i sintomi con uno scarso effetto sedativo. Inoltre la rupatadina per la sua capacità di bloccare sia i recettori H1 che il recettore del PAF ha mostrato di ridurre sensibilmente i sintomi e di migliorare la qualità della vita dei pazienti con mastocitosi. Tuttavia, possono essere utilizzati anche antistaminici di prima generazione, qualora il paziente li assuma al bisogno o solo per terapie di breve durata (27).

Il chetotifene è un antistaminico di prima generazione che esercita un doppio effetto terapeutico, tra cui l'antagonismo non competitivo del recettore H1 e l'azione di stabilizzazione della membrana mastocitaria.

Gli antagonisti del recettore H2 dell'istamina (ad es. la famotidina) possono essere indicati, in aggiunta alle categorie di farmaci già menzionate, qualora i sintomi non siano controllati nonostante la terapia continuativa con anti-H1. Inoltre gli anti H2 possono essere utilizzati anche in monoterapia per la gestione dei sintomi di natura gastrointestinale (pirosi gastrica, reflusso gastroesofageo, dolori addominali) in virtù dell'effetto di blocco dei recettori H2 situati sulle cellule parietali gastriche con secondaria riduzione della produzione di acido gastrico. Il disodio cromoglicato è uno stabilizzatore della membrana mastocitaria somministrato per via orale che inibisce l'attivazione dei mastociti con diversi meccanismi, alcuni dei quali ancora non del tutto noti. Alcune evidenze suggeriscono che, nonostante lo scarso assorbimento sistemico, possa essere efficace nel trattamento dei sintomi cutanei, incluso il prurito. Inoltre il disodio cro-



Tabella 4

The REMA Score (Red Española de Mastocitosis)

VARIABILI		SCORE
Sesso	Maschio	+1
	Femmina	-1
Sintomi Clinici	Assenza di orticaria e angioedema	+1
	Orticaria e/o angioedema	-2
	Presincope e/o sincope	+3
Triptasi basale	<15 ng/mL	-1
	>25 ng/mL	+2

adattato da :Int Arch Allergy Immunol. 2012;157(3):275-80



moglicato può essere efficace nel trattamento della diarrea associata alla mastocitosi. Uno dei fattori che spesso limita la compliance del paziente è rappresentato dal fatto che tale farmaco necessita di somministrazioni ripetute durante la giornata (fino a 4 al giorno) (27).

L'anafilassi rappresenta la più severa manifestazione clinica dell'attivazione mastocitaria. I pazienti adulti con ma-

stocitosi hanno un rischio più alto di avere episodi di anafilassi rispetto alla popolazione generale. Per questo l'adrenalina deve essere prescritta a tutti i pazienti che abbiano presentato una reazione sistemica; inoltre, secondo le Linee Guida Europee nei pazienti affetti da disordini mastocitari e/o elevati livelli di triptasi sierica e consigliata la prescrizione di due auto-iniettori. In-

fine Omalizumab, un anticorpo monoclonale anti IgE, ha dimostrato di ridurre la frequenza degli episodi di anafilassi nei pazienti con mastocitosi. Tale farmaco è ancora off label per la mastocitosi e deve essere riservato a casi selezionati di pazienti con anafilassi ricorrente e i cui sintomi non sono efficacemente controllati dalle terapie standard (25).



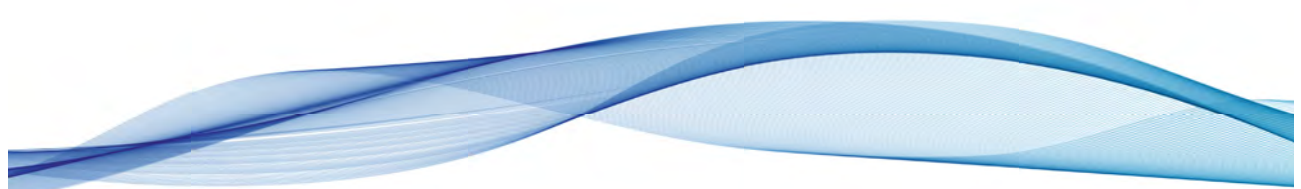
Bibliografia

1. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts. *Theranostics*. 2020;10(23):10743-68
2. Porebski G., Kwiecien K, Pawica M. et al Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions *Front Immunol* 2018 Dec 20;9:3027.
3. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):693-704.
4. Valent P, Hartmann K, Bonadonna P. et al Global Classification of Mast Cell Activation Disorders: An ICD-10-CM-Adjusted Proposal of the ECNM-AIM Consortium. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Aug;10(8):1941-1950.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* . 2022 Jul;36(7):1703-1719.
6. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet*. 2016;48:1564-9.
7. Robey RC, Wilcock A, Bonin H et al. Hereditary Alpha-Tryptasemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Nov-Dec;8(10):3549-3556.
8. Sordi B, Vanderwert F, Crupi F. et al Disease correlates and clinical relevance of hereditary α -tryptasemia in patients with systemic mastocytosis. *Allergy Clin Immunol*. 2022 Oct 27:S0091-6749(22)01424-5
9. Bonadonna P, Scaffidi L, Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;19(5):462-467
10. Gülen T, Akin C Anaphylaxis and Mast Cell Disorders *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022
11. Bonadonna P., Perbellini O., Passalacqua G., Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels *J Allergy Clin Immunol* 2009 Mar;123(3):680-6.
12. Biló BM, Rueff F, Mosbech H et al; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1339-49
13. Pieri L, Bonadonna P, Elena C. et al. Clinical presentation and management practice of systemic mastocytosis. A survey on 460 Italian patients *Am J Hematol* 2016 Jul;91(7):692-9.
14. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R et al Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA) *Clin Exp Allergy* . 2007 Oct;37(10):1547-55.
15. Brockow K, Jofer C, Behrendt H et al Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients *Allergy* 2008 Feb;63(2):226-32.



16. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark *Br J Haematol* 2014 Aug;166(4):521-8.
17. van Doormaal JJ, Arends S, Bru-nekreeft KL et al. Prevalence of indolent systemic mastocytosis in a Dutch region *J Allergy Clin Immunol* 2013 May;131(5):1429-31
18. Zanotti R., Bonifacio M., Isolan C. et al. A Multidisciplinary Diagnostic Approach Reveals a Higher Prevalence of Indolent Systemic Mastocytosis: 15-Years' Experience of the GSM Network *Cancers (Basel)* 2021 Dec 20;13(24):6380.
19. Zanotti R., Bonifacio M., Lucchini G, et al. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis *Leukemia* 2022 Feb;36(2):516-524.
20. Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):275-80.
21. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy *Allergy* 2018 Apr;73(4):744-764.
22. Bonadonna P, Zanotti R., Pagani M. et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Jul-Aug;6(4):1368-1372
23. Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, et al. Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Jan;110(1):51-4.
24. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Sep-Oct;1(5):474-8
25. Weiss SL, Hyman JB, Carlson GS et al. Long-Term Successful Treatment of Indolent Systemic Mastocytosis With Omalizumab. *Fed Pract*. 2021 Jan;38(1):44-48
26. Rossini M, Zanotti R, Viapiana O, et al. Bone involvement and osteoporosis in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:383-96
27. Castells M, Butterfield J Mast cell activation syndrome and mastocytosis: initial treatment options and long term management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1097:1106.

Lofarma è anche
SOCIAL!





Evoluzione nel tempo della immunoterapia allergene specifica in pazienti affetti da pollinosi

Gianni Mistrello

Lofarma S.p.A.,
Direzione Ricerca e Sviluppo

Not Allergol 2022; vol. 40: n. 1-2: 30-43

INTRODUZIONE

Le malattie allergiche rappresentano una condizione in cui il sistema immunitario di un soggetto reagisce in maniera abnorme nei confronti di sostanze (allergeni) normalmente innocue per la maggior parte delle persone. La base immunologica delle malattie allergiche include due fasi: a) sensibilizzazione. L'esposizione ad allergeni, nella popolazione geneticamente predisposta, promuove la differenziazione e l'espansione clonale di linfociti CD4+, Th2 che mediante la produzione di citochine quali interleuchina 4, interleuchina 5 e interleuchina 13 promuovono lo switch delle plasmacellule produttrici anticorpi IgE allergeni-specifici. Tali anticorpi legandosi poi ai recettori ad alta affinità Fc ϵ RI presenti sulla membrana dei mastociti e basofili, determinano così la sensibilizzazione del soggetto; b) scatenamento dei sintomi allergici. Quando il soggetto sensibilizzato viene espo-

sto nuovamente allo stesso allergene, quest'ultimo si lega alle IgE fissate ai recettori dei mastociti e basofili, formando un complesso che determina la loro attivazione ed il conseguente rilascio di mediatori anafilattogeni (principalmente istamina), responsabili dello scatenamento dei sintomi allergici classici (rinite, congiuntivite, orticaria, asma fino all'edema della glottide, anafilassi).

Le malattie allergiche sono notevolmente aumentate nell'ultimo secolo e sono ormai diventate una delle principali cause di malattia nel mondo (1). Numerose sostanze possono elicitare sintomi allergici in soggetti sensibilizzati; tra queste i granuli pollinici sono responsabili di rino-congiuntiviti ed asma allergiche. E' noto che esistono numerose specie di pollini e la loro presenza nell'atmosfera dipende da diversi fattori quali il clima, la collocazione geografica, il tipo di vegetazione e il periodo dell'anno. Nel Nord Italia prevalgono i pollini di Graminacee, Betulla, Ambro-

sia/Artemisia; nel Centro /Sud oltre ai pollini di Graminacee, sono importanti i pollini di Cipresso e Olivo e soprattutto nel Sud, anche quelli di Parietaria. Da sottolineare che i cambiamenti climatici stanno avendo un impatto significativo sulla vegetazione in generale, prolungandone il periodo di impollinazione e conseguentemente la presenza dei pollini nell'aero-ambiente con ovvie ricadute negative sui soggetti con pollinosi (2).

I sintomi allergici conseguenti all'esposizione ai pollini difficilmente possono essere controllati e la conoscenza, da parte dei pazienti, dei cosiddetti calendari pollinici può solo limitare il rischio di insorgenza degli stessi. Certamente i sintomi sono significativamente ridotti se non annullati, dall'uso dei farmaci antiallergici che però forniscono solo un beneficio temporaneo e devono quindi essere somministrati fino a che i sintomi perdurano, cioè "life-long".

In ogni caso i farmaci antiallergici non sono in grado di interferire positivamente



RIASSUNTO

Parole chiave e acronimi

- pollinosi • immunoterapia allergene-specifica • allergoidi polimerici
- allergoidi monomerici • AIT: immunoterapia allergene specifica
- SCIT: immunoterapia per via sottocutanea • SLIT: immunoterapia per via sublinguale

Le allergie sono aumentate in maniera esponenziale nel corso dell'ultimo secolo e sono diventate una delle principali cause di malattia nel mondo. Diverse sostanze possono indurre una sensibilizzazione allergica nella popolazione e di conseguenza elicitare nella stessa i sintomi allergici. I granuli pollinici sono una delle principali cause di rinite e asma allergiche. Diverse sono le specie presenti nell'atmosfera e vari fattori quali il clima, la collocazione geografica, la flora, il periodo dell'anno ne influenzano la presenza. Dal momento che evitare l'esposizione ai pollini da parte dei pazienti allergici è praticamente impossibile, una strategia terapeutica basata sull'impiego di farmaci antiallergici è comunemente usata per ridurre se non eliminare i sintomi allergici. I suddetti farmaci devono però essere somministrati fino a che perdurano i sintomi e normalmente la loro somministrazione è "usually life-long" dal momento che non impediscono la naturale progressione della malattia (marcia allergica). L'immunoterapia allergene specifica (AIT) è oggi riconosciuta come l'unica in grado di prevenire la naturale progressione della malattia inducendo un beneficio clinico duraturo e nel contempo evitando ai pazienti sia un peggioramento dei loro sintomi (da rinite ad asma) che l'eventuale sviluppo di nuove sensibilizzazioni. La storia dell'immunoterapia inizia più di 100 anni fa con il riconoscimento della "febbre da fieno" come una patologia distinta. Questo articolo descrive l'evoluzione nel tempo dei vaccini usati per l'AIT delle pollinosi, dai primi approcci pionieristici con vaccini basati su estratti pollinici acquosi seguiti poi dai vaccini ritardo. L'articolo continua trattando poi con particolare enfasi i cosiddetti vaccini allergoidi, sottolineandone le specificità e le ragioni per cui alcuni possono essere somministrati solo per via sottocutanea mentre altri, al contrario, possono essere somministrati anche per via sublinguale.

te sulla marcia allergica della malattia; ancora oggi l'unica opzione terapeutica "disease -modifying" rimane l'immunoterapia allergene-specifica (AIT) che, oltre ad offrire un effetto terapeutico long -lasting, contribuisce a prevenire il peggioramento della sintomatologia allergica ovvero lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni (3-5).

1. Immunoterapia allergene-specifica. Vaccini acquosi

La storia dell'ITS inizia con il riconoscimento della "febbre da fieno" come una malattia distinta, causata da una esposizione dei soggetti al polline di Gramina-
cee. Da qui i primi approcci terapeutici

(noti come terapia desensibilizzante) introdotti nella pratica clinica più di 100 anni fa da Noon e Freeman (6,7) che somministrarono per via sottocutanea ai loro pazienti dosi incrementali di un estratto acquoso di polline di Gramina-
cee. Per molto tempo l'uso della terapia desensibilizzante pur diffondendosi rapidamente, rimase largamente aneddotica e del tutto ignoti i meccanismi alla base della malattia allergica come ovviamente quelli alla base dell'effetto terapeutico.

La scoperta degli anticorpi IgE intorno agli anni 60' (8,9) è stata cruciale per la comprensione dei meccanismi immunologici alla base delle malattie allergiche; tale scoperta contribuì ad un significativo miglioramento della qualità degli estratti e conseguentemente ad un miglioramento del potenziale diagnostico e terapeutico dei relativi vaccini.

2. Immunoterapia allergene specifica. Vaccini Depot

Il primo effettivo progresso evolutivo della immunoterapia si è raggiunto con l'applicazione di una modifica fisica degli estratti acquosi fino ad allora usati nella pratica clinica. La modificazione fisica consisteva semplicemente in una combinazione basata sull'uso di sostanze in grado di adsorbire le proteine allergiche (allergeni) presenti nell'estratto acquoso. Lo schift da vaccini acquosi a vaccini ritardo ha notevolmente semplificato la terapia desensibilizzante (nota oggi come SCIT, subcutaneous immunotherapy), riducendo il numero di iniezioni da effettuare ma soprattutto contribuendo a migliorarne significati-



vamente la sicurezza ed efficacia grazie al prolungamento della presenza degli allergeni nel sito di iniezione da cui poi vengono lentamente rilasciati (effetto depot). In aggiunta tali sostanze sono anche in grado di potenziare la risposta immunologica in senso favorevole per il paziente (effetto adiuvante). Diverse sostanze sono state testate per valutare il loro potenziale come adiuvanti; solo alcune hanno raggiunto lo sviluppo clinico e sono ancora oggi usate di routine nella preparazione di vaccini depot (10-14). Più precisamente sono: l'idrossido di alluminio o allume, il fosfato di calcio, la tirosina microcristallina e il monophosphoryl lipid A (MPL), un derivato detossificato del lipopolisaccaride della Salmonella Minnesota. I primi tre sono caratterizzati dall'effetto depot

oltre che da un effetto adiuvante (in particolare il fosfato di calcio ha il vantaggio di non indurre una risposta IgE). L'MPL è una molecola con proprietà immunostimolanti in grado di favorire la risposta di tipo Th1. (Tabella 1). Nonostante il miglioramento nel tempo delle conoscenze sui meccanismi alla base della patologia allergica, la SCIT è rimasta per decenni l'unica pratica clinica per il trattamento dei pazienti affetti da rinite e/o asma nei confronti dei pollini. Questo approccio terapeutico richiedeva però somministrazioni multiple con dosaggi incrementali e, soprattutto nei pazienti particolarmente sensibili con elevati livelli di IgE specifiche, risultava difficile raggiungere la dose efficace di mantenimento per la sopravvenienza di effetti collaterali.

3. Sviluppo della SCIT con allergoidi.

3.1 Allergoidi derivati da estratti pollinici modificati con formaldeide.

Le difficoltà ricordate prima e soprattutto le segnalazioni di reazioni fatali conseguenti all'impiego della SCIT (15,16) stimolò i ricercatori a sviluppare prodotti più sicuri. Idealmente questi prodotti avrebbero dovuto essere caratterizzati da una alterazione della conformazione degli epitopi IgE-binding riducendo così il loro potenziale allergenico (quest'ultimo causa degli eventi avversi) e da una preservazione dei T cell epitopes (immunogenicità) a cui è associabile la loro efficacia clinica. I primi tentativi in grado di soddisfare i suddetti requisiti risalgono agli anni 70' ed erano basati sull'uso della formaldeide (FA). La



Tabella 1

Adjuvants currently used in SCIT

Depot effect	Mechanism of action	Advantages	Disadvantages
<ul style="list-style-type: none"> Aluminium Hydroxide (alum) 	<ul style="list-style-type: none"> Sustained antigen release Potential of immune response 	<ul style="list-style-type: none"> Widely used 	<ul style="list-style-type: none"> Non Biodegradable Increase of IgE and Th2 response
<ul style="list-style-type: none"> Calcium Phosphate 	<ul style="list-style-type: none"> Mechanism similar to alum 	<ul style="list-style-type: none"> Naturally present in the body Biodegradable Does not induced IgE 	<ul style="list-style-type: none"> Lower immunopotential effect in respect to alum
<ul style="list-style-type: none"> Microcristalline tyrosine 	<ul style="list-style-type: none"> Mechanism similar to alum 	<ul style="list-style-type: none"> Biodegradable Natural origin No significant increase of IgE 	<ul style="list-style-type: none"> Controindicated in tyrosine metabolism disorders
Immunomodulator effect <ul style="list-style-type: none"> MPL ** 	<ul style="list-style-type: none"> TLR-4 agonist 	<ul style="list-style-type: none"> favor Th1 response Dose sparing effects 	<ul style="list-style-type: none"> Expensive Sophisticated procedure

* Modified from Zubeldia J. M. et al. *J. Investig. Allergol. Clin Immunol* 2019;29:103-111

** Monophosphoryl lipid A



FA era stata usata ai tempi per modificare le tossine batteriche e rendere le stesse non-toxic (da qui il termine tossoide) ma in grado però di conferire una protezione immunologica nei confronti delle tossine native. Sulla base di queste osservazioni Marsh e coll. (17) hanno quindi usato la FA per modificare un Rye grass pollen extract e ottenere così un “detoxified Rye grass pollen extract”. Per analogia con il termine tossoide, coniarono il termine allergoide per “battezzare” il suddetto estratto modificato chimicamente. Essi osservarono che la modifica chimica di un estratto di Graminacee con FA determina un significativo incremento delle dimensioni molecolari (polimerizzazione) delle proteine presenti dovuto alla formazione, per reazione con le amine primarie, di legami intra-intermolecolari che inducono una alterazione della conformazione terziaria delle proteine. Tale alterazione è alla base delle caratteristiche espresse dall'allergoide derivato dalla modifica chimica con FA e cioè riduzione dell'allergenicità dell'estratto di Graminacee modificato e preservazione della immunogenicità (capacità di indurre una risposta IgG anche nei confronti dell'estratto non modificato). Esperimenti ulteriori di caratterizzazione immunochimica di un estratto modificato con FA misero in evidenza che la FA induce un cambiamento della carica netta delle proteine modificate verso valori di pH più bassi di quelli espressi dalle proteine naturali presenti e in aggiunta ne riduce la loro attività enzimatica. Non è escluso che anche questi cambiamenti possano contribuire a ridurre l'allergenicità dell'estratto di Graminacee sottoposto a modifica chimica.

Per valutare il potenziale terapeutico degli allergoidi modificati con FA sono stati effettuati una serie di studi clinici. In un primo studio (double-blind-placebo controlled study) un allergoide di estratto di polline Graminacee adsorbito su una matrice di idrossido di alluminio (active group) è stato somministrato a pazienti rinitici. In questo gruppo di pazienti si è osservata una significativa riduzione sia dei symptom-medication scores durante il periodo di impollinazione che della reattività nasale e cutanea (skin test) rispetto al gruppo placebo, a fronte di una sola reazione sistemica. Riguardo ai parametri immunologici, un significativo incremento degli anticorpi IgG4 associato ad una diminuzione degli anticorpi IgE e IgG1 (18). Uno studio analogo è stato effettuato in bambini con rino-congiuntivite al polline di Graminacee (19). I pazienti ricevevano una fase iniziale che prevedeva 7 iniezioni di allergoide ad intervalli settimanali prima dell'inizio della stagione pollinica seguita da una fase di mantenimento per ulteriori 27 mesi. I risultati ottenuti erano del tutto comparabili a quelli ottenuti negli adulti. Un ulteriore studio di dose finding double-blind placebo controlled study è stato effettuato comparando gli effetti di un allergoide di una singola specie di Graminacee (Timothy) somministrato a tre differenti dosaggi (1.800, 6.000 e 18.000 TU, Therapeutic Unit) rispetto ad un allergoide costituito da una miscela di 6 diverse Graminacee (20). Entrambi i trattamenti risultavano efficaci, riducendo significativamente la reattività cutanea allo skin test rispetto al placebo mentre nessuna differenza era osservata tra i due gruppi attivi. In aggiunta nessun beneficio addi-

zionale fu osservato con il dosaggio maggiore (18.000 TU), quest'ultimo associato invece ad un certo incremento della frequenza di reazioni avverse.

3.2 Allergoidi derivati da estratti pollinici modificati con glutaraldeide.

Sebbene gli allergoidi formalinizzati furono usati con successo per diversi anni, il rischio di indurre reazioni avverse (enormemente ridotto ma non annullato), stimolò i ricercatori ad individuare reagenti alternativi in grado di sviluppare, quando usati su estratti pollinici, degli allergoidi con un miglior profilo di sicurezza. La scelta cadde sulla glutaraldeide (GA); GA possiede due gruppi aldeidici che possono reagire con altrettanti gruppi amminici, questi ultimi presenti sulla stessa molecola o su molecole diverse presenti nell'estratto. Questa interazione comporta un notevole incremento delle dimensioni molecolari (polimerizzazione) del derivato e questa polimerizzazione, mascherando” gli epitopi IgE, renderebbe gli stessi non più riconoscibili dagli anticorpi IgE, migliorando quindi la sua safety. I primi studi sull'uso della GA come reagente modificante un estratto pollinico, risalgono al 1973 (21,22). L'estratto così modificato, quando aggiunto in vitro, riduceva il rilascio di leucotrieni ed istamina da parte delle cellule effettrici se comparato con un estratto nativo (non modificato) ed una ulteriore riduzione era osservata quando l'allergoide era adsorbito su idrossido di alluminio. Gli esperimenti in vitro che supportavano la riduzione della allergenicità dell'allergoide modificato con GA, furono seguiti da esperimenti in vivo che dimostrarono come nell'estratto modifi-



Tabella 2

Studies with Polymerized pollen allergoids for subcutaneous route

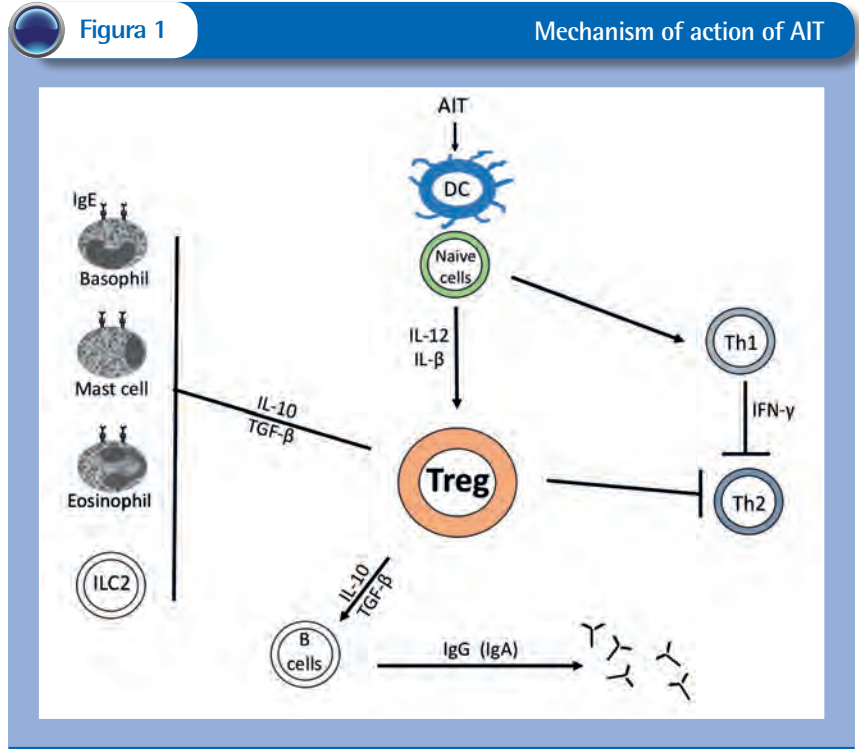
STUDY (YEAR)	TYPE OF PRODUCT (ALLERGEN)	SAFETY RESULTS	EFFICACY RESULTS
Negro J. M. et al. (1999)	GA *+ Tyrosine (Parietaria)	15% local reactions; 1 systemic reaction	Significant reduction of symptom scores; IgG and IgE increase
Drachemberg K.J. Et al. (2001)	GA+Tyrosine+MPL (Grass)	Local reaction	Significant reduction of symptoms and medication scores; IgG increase
Hansen I. et al. (2003)	GA+Alum	15% local reactions; 4% systemic reactions (Cluster SCIT)	
Drachemberg K.J. et al. (2003)	GA+Tyrosine+MPL (Various allergens)	4% local reactions; 5 systemic reactions; 1 anaphylactic reaction	Significant reduction of anti-allergic drugs
Ceuppens J.L. et al. (2009)	GA+Alum (Birch)	Few mild local reactions	Significant reduction of symptom scores; IgG and IgG4 increase
Pfaar O. et al. (2010)	GA+Alum (Pollen+mite)	14 local reactions; 27 systemic reactions; 5923 injections as total	Reduction of symptoms and concomitant medication
Hoiby A-S et al. (2010)	GA+Alum (Birch)	Systemic reactions (12 active; 17 placebo)	Significant reduction of combined symptoms and medication scores
Pfaar O. et al. (2013)	GA+Alum (Birch/Grass mixed)	Local reactions and systemic reactions (14 out of 144 pz)	Significant reduction of combined symptoms and medication scores
Breheler R. et al. (2010)	GA+Alum (Tree,Grass, Mite)	Local reaction (24% rush, 18% conventional SCIT); systemic reactions (5.8% rush; 2 % conventional SCIT) (out of 303 pz)	
Rosewich M. et al. (2013)	GA+Tyrosine+MPL (Grass, Tree)	30% local reactions, 1 with anaphylaxis	Clinically effective; IgG increase
Patel P. et al. (2014)	GA+Tyrosine+MPL (Ragweed)	Adverse reaction in more than 90% of pz; >2% systemic reaction (out of 220 pz)	Significant clinical improvement in total symptoms scores
Bozek A. et al (2014)	GA+Alum (Birch, Azel, Alder)	Only local reactions at the injection site (out of 211 injections; 22 pz); No difference between conventional and ultra-rush schedule	Significant reduction of symptomatic drugs and nasal symptoms scores; increase of IgG4
Kopp M.V.	Comparison of six different SCIT products (Grass)	No differences among different SCIT product	All SCIT products effective; No difference among them

*GA = Glutaraldehyde



cato fosse preservata l'immunogenicità, La preservazione della immunogenicità dell'estratto modificato è una condizione imprescindibile per un allergoide perché i pazienti allergici ai pollini sono esposti agli allergeni nativi ivi presenti e non ovviamente agli allergeni chimicamente modificati.

L'introduzione nella pratica clinica degli allergoidi modificati con GA formulati come depot ha determinato un ulteriore miglioramento dell'efficacia della SCIT nel trattamento dei pazienti affetti da pollinosi. Numerosi trials clinici sono stati effettuati con questi allergoidi (soprattutto per Graminacee e Betulla) usando da parte delle Aziende Produttrici degli stessi, differenti protocolli, dosi, tipo di adiuvante. Sugli adiuvanti, in particolare, diverse Aziende usano vaccini adsorbiti su idrossido di alluminio ovvero fosfato di calcio mentre una utilizza vaccini adsorbiti su tirosina micro-cristallina combinata con MPL. Per sottolinearne il profilo di sicurezza, alcuni trials clinici sono stati condotti usando schemi di trattamento cluster o rush, dimostrando che questi approcci terapeutici sono ben tollerati ed efficaci, avendo il vantaggio di raggiungere la dose di mantenimento in tempi molti più rapidi rispetto agli schemi tradizionali. Questi risultati sono tuttavia in contrasto con altri trials clinici che hanno al contrario evidenziato come una "accelerated dose escalation" può comportare un maggior rate di reazioni sistemiche. Probabilmente questo aspetto dovrebbe essere approfondito per capire se l'aumentato rate di reazioni allergiche dipenda dal livello espositivo dei pazienti al polline a cui si sono sensibilizzati ovvero dalla gra-



vità dei sintomi del paziente ovvero dal tipo di specie pollinica usato nella terapia con allergoide.

In ogni caso una review sistematica ed una meta-analisi dei risultati dei vari studi hanno dimostrato l'efficacia di questi allergoidi quando somministrati a pazienti affetti da rino-congiuntivite con o senza asma nei confronti di pollini. Una lista degli studi più significativi effettuati con i vari tipi di allergoidi modificati con GA sono illustrati in Tabella 2.

Sulla base delle conoscenze attuali è ipotizzabile che l'efficacia clinica della SCIT depot sia correlata ad una serie di eventi immunologici piuttosto complessi (Figura 1).

Il primo step è rappresentato dalla interazione con le cellule dendritiche (DC) che porta poi alla attivazione dei linfociti T helper (Th0), i quali rilasciando l'interleuchina IL-12 promuovono l'induzione di linfociti T regolatori (Treg) che sono alla base della tolleranza immunologica allergene specifica e quindi del beneficio clinico della SCIT. I linfociti Treg esprimono questo effetto producendo citochine quali interleuchina 10 (IL-10) e transforming growth factor (TGF) β che inibiscono l'attività delle cellule effettrici (basofili ed eosinofili) responsabili dello stato infiammatorio associabile all'allergia. In aggiunta essi riducono anche il livello delle ILC2 (Group 2 Innate Lym-



Figura 2a

Rappresentazione schematica della differenza tra allergoidi polimerici e monomerici

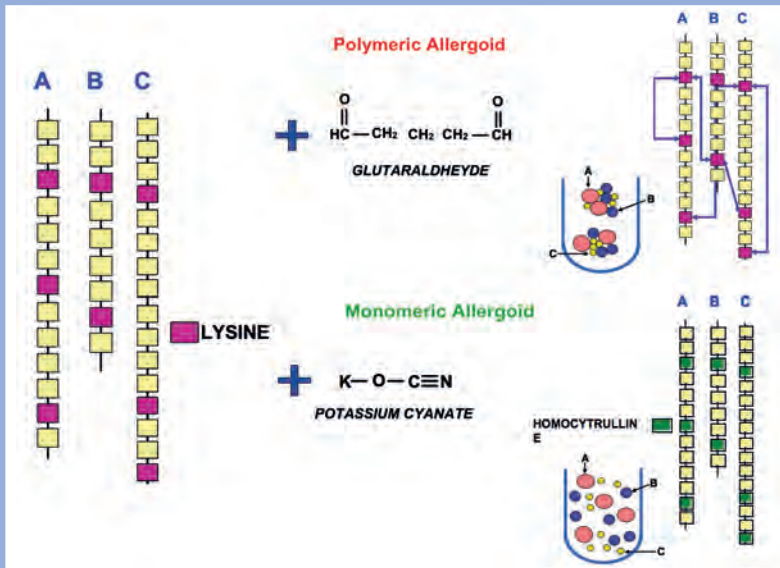
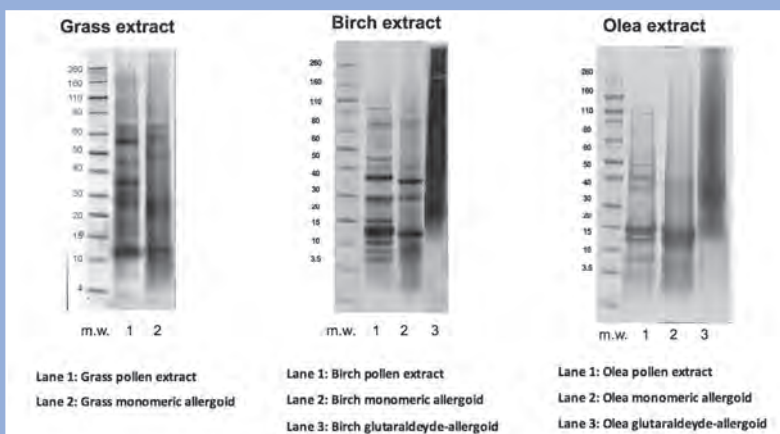


Figura 2b

Comparison by SDS-PAGE of Native, Monomeric and Polymeric Allergoids



phoyd Cells) che tramite la produzione di IL-5 sono responsabili del reclutamento degli eosinofili a livello della mucosa delle vie aeree (22). Con il proseguimento della SCIT viene favorita la cosiddetta “immune deviation” che consiste in una attivazione dei linfociti T helper 1 (Th1) che producendo Interferon (IFN) gamma inibiscono l’azione dei linfociti T helper 2 (Th2), i primi sostenitori della risposta allergica. I linfociti Th1 promuovono poi lo switch dei linfociti B che iniziano a produrre anticorpi IgG, in particolare IgG4. Questi anticorpi hanno la capacità di competere con le IgE per lo stesso allergene ed in questo modo impediscono che le IgE, legandosi al recettore specifico presente sulla membrana dei basofili e mastociti, possano determinare il rilascio di mediatori quali l’istamina che è uno dei principali responsabili dello scatenamento dei sintomi allergici.

Nel loro insieme tutti questi eventi indotti dalla SCIT contribuiscono a indurre un meccanismo di tolleranza specifica che impedisce così il verificarsi di una reazione allergica quando il paziente è di nuovo esposto all’allergene verso cui si è sensibilizzato.

Anche se la SCIT basata su allergoidi modificati con GA ha rappresentato e rappresenta uno strumento terapeutico efficace anche in virtù di un migliore profilo di sicurezza, la sua applicazione in real life presenta ancora qualche rischio di reazioni avverse, non solo locali. Una serie di altri fattori quali una certa paura dell’ago per via del conseguente dolore osservabile non solo nella popolazione infantile ma anche in quella adulta e la necessità di doversi sottoporre a numerose sedute per



la somministrazione del vaccino, costituiscono tuttavia un limite ad un più ampio impiego di questa opzione terapeutica.

3.3 Allergoidi derivati da estratti pollinici modificati con cianato di potassio.

Più recentemente è stato sviluppato un altro tipo di allergoidi (23); essi sono basati sull'impiego del cianato di potassio (KCNO) che reagisce in maniera specifica con i gruppi amminici Σ dei residui lisinici (carbamilazione) delle molecole allergeniche presenti in un estratto. Questa semplice modifica chimica determina una riduzione significativa del potenziale allergenico dell'estratto senza alterarne in maniera significativa il potenziale immunogenico. Un altro interessante effetto della modifica chimica è costituito dalla riduzione dell'attività proteasica di cui sono dotati diversi allergeni, in particolare il gruppo I degli acari (report interno). È noto che questa attività proteasica può determinare la rottura delle tight junctions a livello delle cellule epiteliali e di conseguenza indurre il rilascio da parte delle stesse di una serie di fattori quali IL-25, IL-33, TSLP o thymic stromal lymphopoietine (24,25). Questi fattori favorirebbero poi la risposta linfocitaria in senso Th2 ovvero l'attivazione delle ILC2 contribuendo così all'insorgenza del sintomo allergico. Ovviamente la riduzione dell'attività proteasica di un estratto per effetto della modifica chimica aumenta il safety profile degli allergoidi e la loro efficacia terapeutica.

Diversi studi clinici hanno dimostrato la tollerabilità e l'efficacia clinica degli allergoidi carbammati (26, 27) quando som-

Tabella 3

Lista di alcuni studi clinici più rappresentativi relativi alla SLIT con allergeni nativi

- Wilson DR. et al. Sublingual Immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005 ;60(1):4-12.
- Canonica GW. Et al. Sub-lingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *World Allergy Organ J* 2009;2(11):233-81.
- Radulovic S. et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT) *Allergy* 2011;7:740-752.
- Didier A. et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):559-66.
- Nelson HS. Et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;7:72-80.
- Sieber J. et al. Specific immunotherapy for allergic rhinitis to grass and tree pollens in daily medical practice-symptom load with sublingual immunotherapy compared to subcutaneous immunotherapy. *Ann Med.* 2011;43(6):418-24.
- Durham SR. et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;7:717-725.
- Wahn U, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;7:886-893.
- Wessel F. et al. Safety and tolerability of an SQ-standardized grass Allergy immunotherapy tablet (GRAZAX(R)) in a real-life setting for three consecutive seasons - the GRAAL trial. *Clin Drug Investig.* 2012;7:451-463.
- Creticos PS. Et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J. Allergy Clin Immunol.* 2013;7:1342-1349.
- Canonica GW. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014; 28;7(1):6.
- Li JT. et al. Sublingual grass and ragweed immunotherapy: Clinical considerations-a PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):369-76
- Valovirta E. et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 141;(2):529-538.



ministrati per via sottocutanea. In una serie di altri studi di caratterizzazione si è messa in evidenza un'altra loro importante peculiarità, riconducibile proprio allo specifico bersaglio (gli Σ amino-groups dei residui lisinici delle proteine allergeniche) della modifica chimica con KCNO. Gli allergoidi monomerici, a differenza degli allergoidi polimerici quali quelli basati sull'impiego di GA, non presentano variazioni significative delle dimensioni molecolari delle componenti presenti nell'estratto e proprio per distinguerli dagli allergoidi polimerici è stato per loro coniato il termine di allergoidi monomerici. Nelle Figure 2a e 2b viene mostrata una rappresentazione schematica delle differenze tra i due tipi di allergoidi e il relativo profilo SDS-PAGE che differenzia le varie componenti presenti sulla base delle loro dimensioni molecolari. Questa addizionale peculiarità degli allergoidi monomerici è stata poi sfruttata per sviluppare forme di somministrazione alternative dell'AIT, come discusso in una successiva sezione dell'articolo.

4. Sviluppo di forme alternative di somministrazione della AIT.

4.1 AIT per via sublinguale con estratti pollinici nativi.

Nella ricerca di possibili vie di somministrazione dell'AIT, tra le alternative più sicure e al tempo stesso più *comfortable* la via sublinguale è sembrata quella più promettente. Questo approccio però non poteva essere attuato con gli allergoidi polimerici, a causa delle elevate dimensioni molecolari delle componenti in essi presenti che avrebbe reso impos-

sibile un loro assorbimento attraverso la mucosa boccale. Si è quindi tornati all'impiego di estratti nativi ed il loro impiego per via sublinguale (SLIT) è stato quindi introdotto nella pratica clinica verso la fine degli anni 80' e adottato come alternativa alla SCIT, con il vantaggio di poter essere self-administered dal paziente stesso. Numerosi randomized placebo-controlled trials clinici sono stati effettuati sia nell'adulto che nel bambino confermando che la SLIT, quando somministrata a pazienti affetti da pollinosi, ha una efficacia terapeutica comparabile alla SCIT, avendo però un miglior profilo di sicurezza (29).

Una lista di alcuni degli studi clinici più rappresentativi è illustrata in Tabella 3. Relativamente al meccanismo d'azione, la SLIT induce dei cambiamenti immunologici simili a quelli indotti dalla SCIT ma mediante meccanismi differenti. La ritenzione dell'allergene per diverse ore nella mucosa sublinguale favorirebbe l'interazione con le cellule immunocompetenti (in particolare cellule dendritiche e di Langherans) presenti nel tessuto che circonda la bocca, incluse le tonsille (30-32). Poiché queste cellule svolgono un ruolo importante nel potenziare fenomeni di tolleranza immunologica, è molto probabile che questo meccanismo sia alla base del beneficio clinico indotto dalla SLIT. La WAO ha ufficialmente riconosciuto la efficacia clinica della SLIT ed i vantaggi (non invasiva, less time-consuming, more comfortable e sicura) rispetto alla SCIT. Sebbene il verificarsi di reazioni sistemiche gravi in corso di SLIT siano eventi molto rari (almeno quelli osservati in studi clinici controllati) un documen-

to della Eudravigilance (European database of suspected adverse reactions) sui risultati in real-life settings degli ultimi anni riporta che la SLIT non è del tutto priva di rischi di side effects, anche di una certa gravità e non solo locali (33-35).

4.2 AIT per via sublinguale con estratti pollinici modificati con KCNO.

Non è da escludere che il rischio dei *side effects* ricordati prima possa essere attribuibile all'ultima generazione di SLIT in tablets visto l'elevato livello di principio attivo in forma nativa in esse presenti. Sulla base di queste osservazioni la ricerca si è attivata con l'obiettivo di individuare allergoidi somministrabili per via sublinguale. Mentre era impensabile usare gli allergoidi polimerici ottenuti con l'impiego della glutaraldeide a causa delle elevate dimensioni molecolari delle componenti presenti che renderebbe impossibile un loro assorbimento attraverso la mucosa boccale, gli allergoidi monomerici o carbammati (basati sull'impiego di cianato di potassio), proprio per la estrema specificità della modifica chimica alla base della loro preparazione, sembravano rappresentare i prodotti ideali da somministrare per via sublinguale. A differenza degli allergoidi polimerici, le dimensioni molecolari delle componenti presenti negli allergoidi monomerici sono analoghe a quelle presenti in un estratto nativo ma con il vantaggio di avere un miglior profilo di sicurezza. Come sottolineato in precedenza, questi allergoidi erano stati inizialmente impiegati nella SCIT ma una volta dimostrata la loro peculiarità che li differenziava da quelli polimerici, risultò evidente che



Tabella 4

Lista di alcuni studi più rappresentativi effettuati con allergoide monomero sublinguale

- Bordignon V. et al. Efficacia di una nuova immunoterapia per Graminacee ad assorbimento orale. Studio parallelo eseguito per tre anni. *Giorn It Allergol Immunol Clin.* 1994; 4: 153-159.
- Ariano R. et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in respiratory allergy to *Parietaria judaica* pollen. A double-blind study. *Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8(3):155-60.
- Caffarelli C. et al. Pre-seasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55(12), 1142-1147.
- Lombardi CS. Et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56(10):989-92.
- Agostinis F. et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. Monomeric allergoids are also very safe for very young children under 5 years. Monomeric allergoids promise to fulfill safety and efficacy criteria. *Allergy* 2005; 60 (1): 1.
- Ariano R. et al. Efficacy of sublingual co-seasonal immunotherapy with a monomeric allergoid in Cupressaceae pollen allergy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 37(3), 103-108.
- Giordano T. et al. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006 ;38(9):310-2.
- Palma-Carlos AG. et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2006; 34(5), 194-198.
- D'Anneo R. et al. *Parietaria* sublingual allergoid immunotherapy with a co-seasonal treatment schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36(2):79-84.
- Leonardi S. et al. Olea sublingual allergoid immunotherapy administered with two different treatment regimens. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(2): e25-9.
- Quercia O. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43(6):176-83.
- Mösges R. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using *Lais®* tablets. *Acta. Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2010; 19(3): 3-10.
- Mösges R. et al. Dose-finding study of carbamylated monomeric allergoid tablets in grass-allergic rhinoconjunctivitis patients. *Immunotherapy* 2017 ;9(15):1225-1238.
- Eichel A. et al. Efficacy of birch pollen allergoid sublingual tablets for the treatment of AR: a prospective, randomised, controlled, double-blind dose-finding study in 154 patients. *EAACI 2014 Poster Abstract: 771.*
- Compalati E. Efficacia e sicurezza dell'immunoterapia sublinguale con allergoidi monomerici di Betulaceae in pazienti con rinocongiuntivite e/o asma lieve. *Notiziario Allergologico* 2021;39:68-69.
- Marogna M. et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2013; 41(4), 216-224.



potavano costituire una evoluzione della SLIT basata sull'impiego degli estratti nativi e si è quindi studiata una apposita formulazione in compresse. Studi successivi sono stati poi effettuati nell'uomo per valutare il profilo farmacocinetico dell'allergoide monomero, una volta somministrato per via sublinguale (36). In questo caso si è usato un singolo allergene radiomarcato (il Par j1, allergene maggiore del polline di Parietaria) mettendo a confronto l'allergene nativo con la controparte modificata con KCNO. Le immagini derivanti da una analisi scintigrafica hanno dimostrato che sia l'allergene nativo che la controparte modificata vengono assorbiti attraverso la mucosa orale dove permangono per diverso tempo. E' stata anche misurata a tempi diversi la radioattività presente nel plasma, quest'ultimo successivamente gel-filtrato prima di essere sottoposto ad una analisi mediante HPLC. I risultati hanno evidenziato un picco di radioattività dopo 2 ore e tale radioattività risultava più elevata nel caso del Par j1 modificato rispetto al Par j1 nativo. L'elemento però più interessante derivato da questi studi è nel campione di plasma dei soggetti che avevano ricevuto l'allergene Par j1 modificato è stata rilevata la presenza in forma integra dello stesso, mentre nel caso del plasma dei soggetti a cui è stato somministrato il Par j1 nativo si sono osservati solo frammenti dello stesso. Questi risultati suggerivano quindi che il Par j1 modificato, proprio come effetto della particolare modifica chimica, è meno suscettibile del Par j nativo alla degradazione da parte degli enzimi proteolitici che avviene a livello

gastro-intestinale. Partendo da diverse evidenze che dimostravano come il meccanismo di tolleranza immunologica indotto dalla somministrazione per via orale di antigeni alimentari sia mediato da una interazione con il GALT (gut-associated lymphoid tissue), ci si è posti il problema del possibile ruolo della parte di Par j1 modificato ingerita nella deglutizione. Per verificare questo, almeno sperimentalmente, si sono sensibilizzati (in modo da renderli IgE-responsive) degli animali con l'estratto di Parietaria; successivamente gli stessi sono stati sottoposti ad un regime terapeutico basato su una somministrazione di Par j1 modificato mediante una sonda gastrica in modo da promuovere una diretta interazione con il GALT ed escludere il contatto con la mucosa orale. I risultati di questo studio suggeriscono che tale approccio è in grado di promuovere negli animali IgE-responsive un meccanismo di tolleranza immunologica (37). Inizialmente la SLIT con allergoidi monomerici in compresse è stata attuata con un graduale incremento della dose fino al raggiungimento della dose di mantenimento. Sulla base del profilo di sicurezza osservato nei primi studi, si è poi deciso di ridurre il numero di somministrazioni, se non partire direttamente con la dose di mantenimento. Diversi studi clinici con allergoidi ottenuti da differenti estratti pollinici (Graminacee, Betulla, Parietaria, Cipresso, Olivo) sono stati effettuati, dimostrando la loro efficacia clinica sulla base di una riduzione significativa dello score dei sintomi e del consumo di farmaci. Questo miglioramento clinico risulta inoltre associato

ad una quasi totale assenza di life-threatening systemic reactions. La sicurezza degli allergoidi monomerici (almeno quelli relativi alle Graminacee ed Acari) è stata confermata da uno studio di farmacovigilanza basato su post-marketing reports rilevati in Italia che includevano il numero ed il tipo di reazione avversa (RAs). Più di 15,000,000 compresse di allergoide sono state somministrate a fronte di 25 segnalazioni di RAs, di cui solo 2 serie (38). Una lista dei lavori clinici più rappresentativi effettuati con gli allergoidi monomerici somministrati per via sublinguale è mostrata in Tabella 4.

I benefici clinici indotti dalla SLIT con allergoidi monomerici sono supportati da evidenze immunologiche (39-41) in parte paragonabili a quelle osservate con la SLIT con estratti nativi ma con l'aggiunta della possibile interazione con il GALT della parte di principio attivo ingerita con la deglutizione che amplificherebbe la risposta tollerogena indotta dalla quota di principio attivo assorbita a livello del cavo oro-faringeo. E' quindi possibile ipotizzare che l'effetto terapeutico dell'allergoide monomero si esprima attraverso due azioni concomitanti: una che si esprime attraverso un meccanismo locale, l'altra che implica un coinvolgimento di tipo sistemico, grazie alla sua biodisponibilità. Proprio per questo duplice effetto non è quindi necessario, nel caso degli allergoidi monomerici, ricorrere ad un elevato dosaggio del principio attivo e questo spiegherebbe il loro elevato safety profile grazie al quale si possono adottare schemi posologici anche ultrarapidi senza il rischio di indurre significativi side effects.



Riassumendo una rappresentazione schematica dei prodotti in uso nella ITS è illustrata in Tabella 5.

4.3 Altre forme alternative di somministrazione degli estratti pollinici nativi

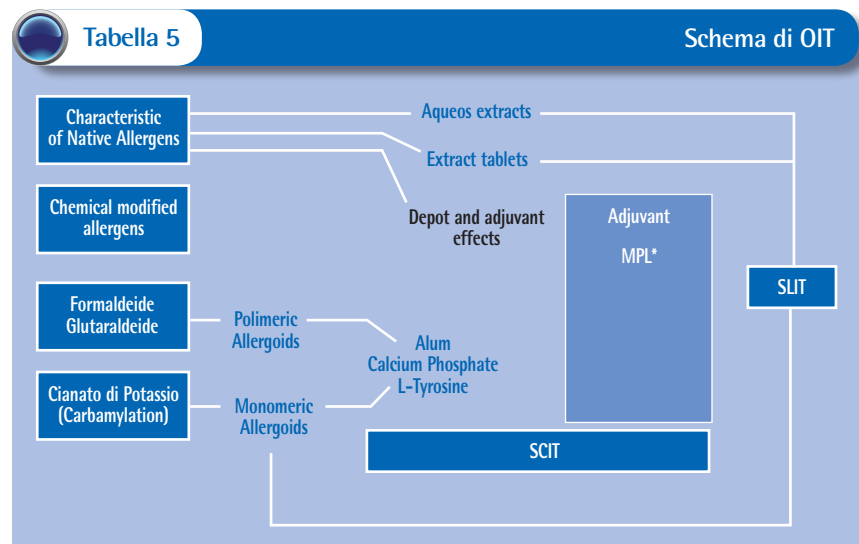
Più recentemente è stata proposta una immunoterapia basata sulla somministrazione intralinfatica (ILIT) del vaccino antiallergico. Una serie di studi clinici effettuati in pazienti affetti da pollinosi nei confronti dei pollini di Graminacee o di Betulle ha dimostrato la efficacia clinica della ILIT (42). Questi risultati sono però stati riscontrati in un numero limitato di pazienti. Va però sottolineato che questo approccio è piuttosto invasivo essendo basato su una somministrazione diretta dell'estratto allergenico in forma nativa nei linfonodi inguinali e per questa ragione non è facilmente accettabile dal paziente. In ogni caso si rendono necessari ulteriori studi clinici con un numero più consistente di pazienti per confermare la tollerabilità e l'effetto terapeutico dell'ILIT.

Un altro approccio interessante anche se al momento ancora a livello sperimentale è rappresentato dalla immunoterapia transdermale dell'estratto allergenico realizzata tramite "biodegradable micro-needle patches" (43). Questo approccio prevede che l'estratto sia depositato negli strati superficiali della cute con una minima invasività e risultati praticamente indolore. In questo modo si stimolerebbe direttamente una risposta immunitaria, promuovendo l'induzione di una tolleranza immunologica senza la necessità di associare la stessa ad un adiuvante.

CONCLUSIONI

La Immunoterapia allergene specifica è oggi considerata l'unica opzione terapeutica capace di bloccare la cosiddetta marcia allergica riducendo in maniera significativa lo score dei sintomi ed il consumo di farmaci. Nel contempo è in grado di prevenire sia il peggioramento dei sintomi allergici che l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni che possono verificarsi proprio con il progredire della marcia allergica. In questa review si è descritta l'evoluzione nel tempo dei prodotti usati nell'immunoterapia delle malattie allergiche a partire dai primi pionieristici approcci effettuati più di 100 anni fa, basati sull'impiego di estratti pollinici acquosi somministrati per via sottocutanea. Il primo effettivo progresso evolutivo della immunoterapia (ITS) si è raggiunto con lo sviluppo dei vaccini ritardo (SCIT), ottenuti adsorbendo le proteine

allergiche presenti negli estratti acquosi a sostanze insolubili in grado di agire anche come adiuvanti della risposta immunologica. Sebbene migliorativi sotto l'aspetto della sicurezza l'impiego dei vaccini ritardo non ha però eliminato il rischio di indurre nei pazienti reazioni sistemiche gravi, a volte fatali. Per ridurre tale rischio si sono quindi sviluppati gli allergoidi che a seconda del reagente usato nella modifica chimica si distinguono in allergoidi polimerici o monomerici. Entrambi, formulati poi come vaccini ritardo, sono caratterizzati da un diminuito potenziale allergenico e da una preservazione della capacità immunogenica. Pur risultando efficaci e sufficientemente sicuri, una serie di fattori limita tuttora una più ampia diffusione di questa opzione terapeutica. L'introduzione nella pratica clinica della via di somministrazione sublinguale caratterizzata dall'essere more comfortable, less time consuming,



* monophosphoryl lipid A



più sicura e quindi autosomministrabile dal paziente stesso quando opportunamente formulata, ha rappresentato una valida alternativa alla SCIT. Studi recenti sembrano però dimostrare che anche tale approccio inizialmente basato sull'impiego di estratti acquosi non è scevro dal rischio, seppur raro, di indurre reazioni di una certa gravità, probabilmente dovute all'elevato dosaggio di principio attivo in forma nativa in essi presente. L'evidenziazione di di-

verse peculiarità degli allergoidi monomerici, risultato della specificità della modifica chimica alla base del loro sviluppo, ha reso gli stessi, a differenza degli allergoidi polimerici, particolarmente adatti ad una somministrazione per via sublinguale. Studi immunologici e di farmacocinetica hanno inoltre messo in evidenza altre importanti caratteristiche degli allergoidi monomerici che li differenziano anche dagli estratti acquosi usati nella SLIT e li rendono tuttora

unici nel panorama allergologico anche per l'elevata sicurezza come dimostrato dai dati di farmacovigilanza (51 Frati, Compalati). Altre modalità di somministrazione della AIT sono in fase sperimentale ma sono necessarie adeguate conferme della loro tollerabilità ed efficacia. Rimanendo alla via sublinguale un ulteriore che salto evolutivo della AIT potrebbe essere raggiunto individuando adiuvanti da usare in associazione per potenziarne l'effetto tollerogenico.



Bibliografia

1. EFSA Panel on Dietetic Products. Nutrition and allergies (NDA). Scientific opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA J.* 2009;7:1423.
2. World Health Organization. UNICEF. Global strategy on infant and young child feeding. Geneva: World Health Organization; 2002. <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241562218/en/>
3. World Health Organization. Infant and Young Child Feeding. Model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Geneva: World Health Organization; 2009.
4. Brown A, Jones SW, Rowan H. Baby-led weaning: the evidence to date. *Curr Nutr Rep.* 2017;6:148.
5. Caroli M, Mele RM, Tomaselli MA, et al. Complementary feeding patterns in Europe with a special focus on Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22:813-8.
6. Rapley G. Baby-led weaning. In: *Maternal and Infant Nutrition and Nurture: Controversies and Challenges* (V Hall Moran, F Dykes eds). London: Quay Books. 2005;275-98.
7. Rapley G, Murkett T. Baby-led weaning: helping your baby love good food. London: Vermilion; 2008.
8. Rapley G. Baby-led weaning: transitioning to solid foods at the baby's own pace. *Community Pract.* 2011;84:20-3.
8. Sachs M. Baby-led weaning and current UK recommendations - are they compatible? *Matern Child Nutr.* 2011;7:1-2.
10. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Ital J Pediatr.* 2015;41:36.
11. Brown A, Lee MD. Early influences on child satiety-responsiveness: the role of weaning style. *Pediatr Obes.* 2015;10:57-66.
12. Brown A, Lee M. An exploration of experiences of mothers following a baby-led weaning style: developmental readiness for complementary foods. *Matern Child Nutr.* 2013;9:233-43.
13. Harrison M, Brodrigg W, Hepworth J. A qualitative systematic review of maternal infant feeding practices in transitioning from milk feeds to family foods. *Matern Child Nutr.* 2017;13:e12360.
14. Cameron SL, A-LM H, Taylor RW. Healthcare professionals' and mothers' knowledge of attitudes to and experiences with, baby-led weaning: a content analysis study. *BMJ Open.* 2012;2:e001542.
15. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics.* 2010;126:e427-34.
16. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:119-32
17. D'Auria E, Bergamini M, Staiano A, et al. Baby-led weaning: what a systematic review of the literature adds on. *Ital J Pediatr.* 2018;44:49.
18. Daniels L, Heath AL, Williams SM, et al. Baby-led introduction to SolidS (BLISS) study: a randomised controlled trial of a baby-led approach to complementary feeding. *BMC Pediatr.* 2015;15:179.
19. Wright CM, Cameron K, Tsiaka M, et al. Is baby-led weaning feasible? When do babies first reach out for and eat finger foods? *Matern Child Nutr.* 2011;7:27-33.
20. Townsend E, Pitchford NJ. Baby knows



best? The impact of weaning style on food preferences and body mass index in early childhood in a case-controlled sample. *BMJ Open*. 2012;2:e000298.

21. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Parent-led or baby-led? Associations between complementary feeding practices and health-related behaviours in a survey of New Zealand families. *BMJ Open*. 2013;3:e003946.

22. Brown A. No difference in self-reported frequency of choking between infants introduced to solid foods using a baby-led weaning or traditional spoon-feeding approach. *J Hum Nutr Diet*. 2017.

23. Fangupo LJ, Heath ALM, Williams SM, et al. A Baby-Led Approach to Eating Solids and Risk of Choking. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160772.

24. Hayman RM, Dalziel SR, Baker NJ. Child and Youth Mortality Review Committee. Special report: unintentional suffocation, foreign body inhalation and strangulation. Wellington: Child and Youth Mortality Review Committee; 2013.

25. Cameron SL, Taylor RW, Heath AL. Development and pilot testing of babyled introduction to SolidS—a version of baby-led weaning modified to address concerns about iron deficiency, growth faltering and choking. *BMC Pediatr*. 2015;15:99.

26. Brown A, Lee MA. Descriptive study investigating the use and nature of babyled weaning in a UK sample of mothers. *Matern Child Nutr*. 2011;7:34–47.

27. Morison BJ, Taylor RW, Haszard JJ, et al. How different are baby-led weaning and conventional complementary feeding? A cross-sectional study of infants aged 6–8 months. *BMJ Open*. 2016;6:e010665.

28. Taylor RW, Williams SM, Fangupo LJ, et al. Effect of a baby-led approach to complementary feeding on Infant Growth and overweight:

a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171:838–46.

29. Cameron SL, Heath AL, Taylor RW. How feasible is baby-led weaning as an approach to infant feeding? A review of the evidence. *Nutrients*. 2012;4: 1575–609.

30. Brown A, Lee M. Maternal control of child feeding during the weaning period: differences between mothers following a baby-led or standard weaning approach. *Matern Child Health J*. 2011;15:1265–71.

31. Erickson LW. A Baby-Led approach to complementary feeding: Adherence and infant food and nutrient intakes at seven months of age. Doctoral dissertation. University of Otago, 2015.

32. hi L, Krupp D, Remer T. Salt, fruit and vegetable consumption and blood pressure development: a longitudinal investigation in healthy children. *Br J Nutr*. 2014;111:662–71.

33. Rowan H, Harris C. Baby-led weaning

and the family diet. A pilot study. *Appetite*. 2012;58:1046–9.

34. Moore AP, Milligan P, Goff LM. An online survey of knowledge of the weaning guidelines, advice from health visitors and other factors that influence weaning timing in UK mothers. *Matern Child Nutr*. 2014;10:410–21.

35. Moorcroft KE, Marshall JL, McCormick FM. Association between timing of introducing solid foods and obesity in infancy and childhood: a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2011;7:3–26.

36. Brown A. Differences in eating behaviour, well-being and personality between mothers following baby-led vs. traditional weaning styles. *Matern Child Nutr*. 2016;12:826–37.

37. Gosling SD, Vazire S, Srivastava S, et al. Should we trust web-based studies? A comparative analysis of six preconceptions about internet questionnaires. *Am Psychol*. 2004;59:93–104.

FOLLOW ME

Vi trasferite e volete continuare a ricevere il **Notiziario Allergologico?** Comunicateci il vostro nuovo indirizzo.

 per telefono

02 581981

 per fax

02 8322 512

 per e-mail

redazione@lofarma.it commer@lofarma.it

 per posta

v.le Cassala 40, 20143 Milano



Dr.^{ssa} Barbaglia



Malattie allergiche: le osservazioni della Associazione "Respiriamo Insieme" dei pazienti allergici

Not Allergol 2022; vol. 40: n. 1-2: 44-48

a cura di Gianni Mistrello



E' con grande piacere che pubblichiamo su questo numero del Notiziario un'intervista alla Dottoressa Barbaglia, Presidentessa dell'Associazione di pazienti con affezioni respiratorie e/o allergiche "Respiriamo insieme" che riteniamo molto interessante per conoscere, sulla tematica delle malattie allergiche, l'opinione degli "utilizzatori finali" delle terapie che vengono loro prescritte e quanto è possibile fare per migliorare il rapporto medico-paziente.

DESCRIZIONE DELL'ASSOCIAZIONE



Quando è nata l'Associazione, dove è presente e quali fini si prefigge.



L'Associazione Nazionale di pazienti "APS-Respiriamo Insieme" è iscritta al RUNTS (Registro Unico Nazionale del Terzo Settore) dal 21.10.2022. L'Associazione composta da volontari è senza fini di lucro e si pre-

figge di agire a tutela di pazienti, adulti e minori affetti da Allergie e patologie del Respiro per garantire loro il giusto percorso di cura riducendo il peso della malattia per i pazienti e i famigliari attraverso il sostegno, l'advocacy, l'educazione e la ricerca.

L'associazione ha nominato 10 referenti per le 10 sedi operative regionali (Lombardia, Liguria, Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Toscana, Umbria, Lazio, Campania, Puglia e Piemonte).

Gli iscritti nel libro soci dell'Associazione il 30.10.2022 sono 1809.

Nell'area pediatrica realizziamo azioni di sostegno e tutela a favore dei bambini affetti da patologie conclamate in forma seria e grave tale da necessitare il ricovero in ospedali pediatrici, centri riabilitativi e strutture sanitarie pediatriche specializzate.


Promuoviamo iniziative atte ad agevolare per loro l'accesso alle prestazioni, alle terapie e alle tutele utili a garantirne l'inserimento e l'inclusione nella comunità, nella vita sociale e scolastica.

Nell'area adulti perseguiamo esclusive finalità di solidarietà sociale, nell'am-



bito sociosanitario promuovendo azioni a favore di pazienti con asma, malattie allergiche, respiratorie, immunologiche e dermatologiche, svolgendo azioni di promozione e tutela della loro salute, anche agevolando l'accesso alle cure – uniche e specifiche – di centri specialistici. Per arginare gli effetti degli agenti inquinanti atmosferici sulla salute dei pazienti, l'associazione si impegna a sensibilizzazione contro i danni provocati dall'inquinamento sulla salute di adulti e bambini e a mantenere alta l'attenzione delle istituzioni sul tema, affinché adottino politiche ecologiche protettive per la salute di tutti.

L'associazione ha un proprio Comitato Scientifico e collabora con le Società scientifiche in area respiratoria e allergica?


 L'associazione si avvale di un suo Comitato Scientifico composto da 12 illustri membri della Comunità Scientifica.

Avendo firmato protocolli di accreditamento con le Direzioni Generali, l'associazione presta la propria attività a favore dei pazienti negli ospedali di 14 Ospedali delle Regioni in cui ha sedi operative. Respiriamo Insieme ha protocolli d'intesa Nazionali firmati con due Società Scientifiche in area respiratoria ed allergica (AIPO ed AAITO) e collabora con tutte le altre su specifiche reciproche progettualità.

L'Associazione in Italia aderisce all'Alleanza **GARD ITALIA** presso il Ministero della Salute, al **CNAMC** (Coordinamento nazionale delle Associazioni dei

Malati Cronici) di Cittadinanzattiva, a **FIMARP** mentre per l'estero aderisce all'organizzazione **ELF** (European Lung Foundation) **GAAPP** (Global Allergy and Asthma Patient Platform) come unico rappresentante dei pazienti asmatici italiani **EFA** (European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations) **EAACI** (Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica) e **EU-IPF** (European Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Related Disorders).

Attraverso quali canali i pazienti o i loro familiari possono mettersi in contatto con l'Associazione e quali attività a loro favore svolge l'Associazione?

 Tutte le attività svolte dall'Associazione Respiriamo Insieme-APS sono **totalmente gratuite per tutti i beneficiari**.

L'Associazione garantisce settimanalmente a tutti i pazienti e familiari ricoverati negli Ospedali in cui siamo presenti e a tutti i pazienti e familiari si rivolgono a noi attività continuative di supporto e sostegno quali:

- **Spazio di ascolto psicologico**
Consulenza con la Psicologa;
- **Sportello Problem solving**
Consulenza con l'Assistente Sociale;
- **Sportello Legale**
Consulenza con il legale;
- **Chiedilo all'esperto**
Consulenza con gli Specialisti del Comitato Scientifico;
- **Spazio informativo**
Confronto con i Referenti Regionali dell'Associazione.


ATTIVITÀ A FAVORE DI PAZIENTI ALLERGICI

Informare, sostenere, condividere sono le tre parole chiave alla base di tutte le attività dell'Associazione. Ci impegniamo infatti per:

- la sensibilizzazione e la formazione di una coscienza sanitaria sulle patologie respiratorie ed allergo-respiratorie,
- la sensibilizzazione della popolazione sugli stili di vita sani da preferire a scelte che porranno a rischio, a breve-lungo termine, la salute individuale e collettiva.
- la creazione di protocolli di transizione tra la cura del paziente asmatico e/o con patologia respiratoria o allergica in età pediatrica e le cure dell'adulto
- l'attivazione del paziente (paziente esperto-soggetto di cambiamento)

Inoltre:

- accompagniamo verso percorsi di cura ed assistenziali adeguati nei contesti sociali ed abitativi d'appartenenza
- sensibilizziamo sui rischi di una tardiva o mancata diagnosi di queste patologie con prevenzione diretta
- Educiamo (educazione terapeutica) ad una migliore gestione dei device ed in generale all'aderenza terapeutica negli adulti e bambini con patologia respiratoria ed allergo-respiratorie.

 **L'Associazione ha modo di interagire anche con Istituzioni Pubbliche per farsi promotrice del-**



le eventuali criticità riscontrate dai pazienti nelle varie Regioni in ambito allergologico (tempi di attesa di una visita.....)

▶ Numerosi sono i partner che abitualmente sono coinvolti nelle nostre attività (Istituzioni pubbliche, Università, Società Scientifiche, altre associazioni di Pazienti, direzioni di ospedali, clinici etc.) dalle quali sempre più frequentemente veniamo chiamati per ipotizzare e co-costruire soluzioni, strategie e servizi in grado di identificare e rispondere adeguatamente, nelle singole regioni o a livello Nazionale, ai bisogni di cura dei soggetti allergici, anche grazie a valide alternative terapeutiche che tutelino la salute del paziente riducendo al contempo l'impatto negativo sulla sanità pubblica.

Siamo sempre più frequentemente chiamati a collaborare nelle Commissioni Sanità e Politiche Sociali delle Regioni perché siamo un osservatorio significativo per portare ai decisori le criticità riscontrate dai pazienti e quindi dare il nostro contributo per:

- Attualizzare atti di orientamento Regionali e Nazionali;
- Promuovere la concretezza nella realizzazione ed applicazione di PDTA;
- Promuovere progettualità per l'ampliamento della Medicina digitale per rendere davvero accessibile questo nuovo strumento a tutti i pazienti (copertura wi-fi, formazione digitale al paziente etc.)
- Promuovere il potenziamento delle reti di assistenza al domicilio

Ma spesso siamo anche chiamati a tutelare e proteggere i diritti dei pazienti proprio dalle istituzioni demandate alla loro assistenza, come ad esempio è successo nel 2019 quando abbiamo dovuto segnalare la criticità per tutti i pazienti pediatrici affetti da patologia respiratoria ed allergica del Veneto a causa della scomparsa dell'UOSD di Pneumologia e Allergologia, Dipartimento Salute Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova nel nuovo Piano Socio-Sanitario 2019-2023, caldeggiando e monitorando la situazione fino alla revoca della decisione assunta dalla Regione Veneto.

Oppure quando a Maggio 2021, per decisione della Dirigenza, l'Unità Operativa Semplice di Allergologia e Immunologia clinica dell'ospedale di Cosenza, che rappresentava un punto di riferimento per tutti i pazienti allergici della Regione (essendo l'unica allergologia ospedaliera presente in Calabria), oltre ad essere l'unica Unità di allergologia strutturata nella rete ospedaliera regionale identificata come entro di riferimento regionale per la diagnosi e terapia delle reazioni avverse a farmaci, non avrebbe ripreso la sua attività dopo la chiusura a causa del lockdown.

Grazie alla nostra mobilitazione siamo riusciti ad ottenere l'immediato ripristino delle attività degli ambulatori di allergologia, garantendo così a tutti i pazienti, da lungo tempo in attesa di una visita per diagnosi o di follow-up, procrastinata a causa Covid 19, di poter gestire adeguatamente la propria patologia in tempi compatibili ed accettabili e comunque assimilabili

a quelli di altre patologie afferenti ad altre specialistiche non limitate dalle scelte dirigenziali poste invece sull'allergologia.

E più recentemente, a febbraio 2022, in un'ottica di collaborazione fattiva e di miglioramento dei servizi offerti ai pazienti dal Servizio Sanitario della Regione Lazio, abbiamo segnalato le numerose denunce dei pazienti che hanno mostrato una reazione avversa all'assunzione di farmaci (oltre 40) che lamentavano l'estrema difficoltà, e per alcune impossibilità, a poter eseguire in Lazio i test per accertare l'allergia al farmaco.

▶ **Nell'ambito delle proprie finalità in quali progetti è coinvolta l'Associazione?**

I PROGETTI

▶ Nell'ambito delle proprie finalità istituzionali di advocacy, di awareness, di prevenzione e di educazione terapeutica, l'Associazione Respiriamo Insieme realizza ogni anno numerosissimi progetti che mirano a garantire il giusto accesso alle corrette informazioni per il paziente e ad un consapevole e adeguato percorso di cura. Tra questi i più apprezzati dai pazienti segnaliamo

HUB Educazionale attraverso il quale favoriamo lo sviluppo e l'aggiornamento costante di conoscenze e competenze della comunità di pazienti della nostra associazione, anche attraverso l'utilizzo



di strumenti digitali e con il contributo di professionalità come clinici esperti, assistenti sociali e psicologi. Il progetto si concretizza come spazio digitale al cui interno si offrono ai pazienti dei percorsi educativi utili alla prevenzione e alla cura della salute di tutti gli iscritti per favorire l'aderenza terapeutica (Respiriamo Insieme Hub - Registrazione (typeform.com))

RIC – Respiriamo Insieme Community uno spazio digitale di interazione e dialogo per imparare a conoscere e gestire meglio la malattia: una comunità digitale destinata a tutti i pazienti affetti da Asma, Asma Grave ed Allergia, aperta anche ai loro familiari e caregiver e a tutte le persone che condividono con i pazienti la vita quotidiana con l'obiettivo di migliorare il loro livello di cura, di assistenza e di qualità di vita. Nel concreto si tratta di uno spazio digitale di interazione e dialogo per imparare a conoscere e gestire meglio la malattia: una comunità di medici, specialisti, ricercatori, psicologi e pazienti coinvolti in un percorso di conoscenza, consapevolezza, arricchimento e crescita. RIC è uno spazio pensato per consentire facilmente di ottenere risposte chiare, affidabili e scientificamente validate alle domande che più frequentemente il paziente si ritrova a cercare da solo. Il progetto offre inoltre alcune innovative aree di approfondimento, dove si potrà partecipare ad eventi e dirette realizzate dagli specialisti ma anche ad occasioni di confronto "alla pari" con chi vive l'esperienza diretta o indiretta della malattia" (ALLERGIA - Respiriamo Insieme Community).

La medicina di precisione e della medicina personalizzata in ambito allergologico è un concetto ormai consolidato, comprendendo non solo l'opzione farmacologica ma anche l'immunoterapia specifica basata sui vaccini anti-allergici. Ritene che i pazienti ricevano sufficienti informazioni sulle eventuali differenze tra le due opzioni terapeutiche e quali fattori sono poi decisivi nella scelta (ammesso che ne abbia la possibilità) di una opzione piuttosto che un'altra?

Concordiamo sul concetto che la medicina di precisione e la medicina personalizzata in ambito allergologico sono concetti ormai consolidati e l'immunoterapia specifica (ITS) per allergeni inalanti rappresenta un valido strumento che potrebbe cambiare la storia naturale della patologia allergica, evitando sia un peggioramento nel tempo della sintomatologia come anche un ampliamento dello spettro di sensibilizzazioni allergiche. Per questo, come gruppo che affianca nella gestione della malattia migliaia di pazienti allergici ogni anno, ci sorprendiamo nel constatare come sia possibile che l'ITS non sia affatto ancora una reale opzione per il paziente.

A noi risulta che le persone soffrono di allergia non vengano adeguatamente informate su questa terapia e vi accedano in misura residuale. Tra le ipotesi che si possono avanzare per spiegare come mai solo una ridotta percentuale di soggetti allergici vengono trattati con l'ITS, una potrebbe essere riconducibile al fatto che

una parte rilevante dei medici di base a cui si rivolgono inizialmente i pazienti non abbiano una sufficiente informazione sulla evoluzione dell'ITS ovvero nutrano ancora delle perplessità sulla sicurezza dei vaccini anti-allergici. Questo spiegherebbe quindi perché i suddetti medici siano più propensi a prescrivere ai propri pazienti farmaci anti-allergici E' però anche possibile che i medici di base, pur essendo aggiornati sulla evoluzione della ITS, preferiscano comunque offrire al paziente allergico una terapia sintomatologica in virtù del suo effetto immediato anziché prescrivere l'ITS che, come noto, richiede prima una approfondita indagine diagnostica per individuare l'allergene responsabile della patologia e poi quando prescritta, tempi più lunghi per esprimere al meglio la sua efficacia terapeutica. Va aggiunto però che la percezione generale dei soci e delle persone che ci seguono sui canali social, è che l'ITS sia considerata anche da vari specialisti come una sorta di "ultima spiaggia" da attuare solo quando i farmaci anti-istaminici non sono in grado di offrire al paziente un beneficio clinico soddisfacente.

Visto il nome della vostra Associazione (Respiriamo insieme) l'attenzione è concentrata sull'allergia di tipo respiratorio. Come noto però tra l diverse forme allergiche quella alimentare si sta sempre più diffondendo e, fortunatamente non spesso, il paziente affetto da allergia alimentare può andare incontro a reazioni molto gravi quando non letali. Negli ultimi anni



inoltre è aumentata nella popolazione la percezione che le allergie e le intolleranze alimentari siano diventate frequentissime visto che una percentuale significativa della stessa ritiene di esserne affetta. Va sottolineato che nella maggioranza dei casi il fenomeno è legato a diagnosi non corrette o ad autodiagnosi ed in questo senso l'impiego di test privi di fondamento scientifico come per es. il test Dria, l'analisi del capello...(test "farlocchi" del tutto inutili se non dannosi come riconosciuto dalle varie Società Allergologiche) sono spesso la causa di questo fenomeno. In realtà solo una minima parte di questi casi viene poi confermata da un iter diagnostico corretto.

La vostra Associazione potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nel fare chiarezza sulla questione, evitando ai pazienti di cadere vittime di qualche operatore senza scrupoli. E' una tematica che rientra già nelle vostre iniziative?

Assolutamente anche il paziente affetto da allergia alimentare trova e troverà sempre accoglienza e supporto da parte della nostra associazione. Tutte le attività, i progetti e le risorse di Respiriamo Insieme vengono offerte a loro come ad ogni altra persona fragile a causa di una malattia che si affida a noi. Certamente le situazioni più complesse e/o che necessitano di una maggiore expertise di quella da noi posseduta sulla specifica criticità, nel

rispetto del diritto che ogni persona per noi deve avere, di poter ottenere la migliore assistenza, ci spinge a mettere in contatto la persona con Associazioni di pazienti "amiche" con cui collaboriamo da anni in reciproca sussidiarietà, che hanno una mission associativa specifica su questa patologia.

Per quanto riguarda la questione Allergia - Intolleranza, ovviamente è mission della nostra associazione essere per il paziente un contenitore accessibile e credibile per informazioni chiare e oggettive, derivanti dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale in materia.

Tutti i nostri progetti, anche a supporto ei pazienti affetti da questa forma di allergia, possono essere visionati sulla pagina www.respiriamoinsieme.org

Ritiene che possa essere utile instaurare una forma di collaborazione tra la vostra Associazione e Lofarma, per esempio promuovendo le vostre iniziative sui canali social di Lofarma?

L'Associazione crede fortemente nella collaborazione con le realtà pubbliche e private che si occupano a vario titolo di pazienti con patologie respiratorie ed in tal senso vorremmo poter proporre anche a Lofarma, un impegno sinergico volto alla creazione di situazioni di benessere per i pazienti. Crediamo che unire le reciproche specificità e competenze possa maggiormente garantire di raggiungere finalmente l'obiettivo comune di migliorare la vita delle persone affette da queste patologie.

DOVE SI PUO' TROVARE L'ASSOCIAZIONE



- Sede Legale Via Niccolò Tommaseo 94 Padova (PD)
- Mail info@respiriamoinsieme.org
- Pec associazionepazienti@pec.respiriamoinsieme.org
- Telefono +39 331 2759920
- Sito internet www.respiriamoinsieme.org

- Facebook Respiriamo Insieme
- Twitter: @respiriamoinsieme
- Instagram [assoc_respiriamo_insieme](https://www.instagram.com/assoc_respiriamo_insieme)
- LinkedIn [associazione-respiriamo-insieme](https://www.linkedin.com/company/associazione-respiriamo-insieme)



Prodotti da forno gluten-free e "nuovi" allergeni.

Jungewelter S. et al.

Occupational IgE mediated psyllium allergy in contemporary gluten-free and vegan baking: A case of allergic rhinitis

American Journal of Industrial Medicine. Vol. 64,5 (2021): 431-434. doi:10.1002/ajim.23238

La prevalenza della celiachia è aumentata negli ultimi decenni, arrivando a circa l'1% nella maggior parte dei paesi occidentali. Anche per questo gli alimenti senza glutine (*gluten-free*) e le farine alternative a quelle tradizionali per la preparazione di prodotti da forno sono sempre più diffusi, comportando un possibile cambiamento del profilo degli allergeni in tali prodotti. Un ingrediente sempre più utilizzato nei prodotti da forno *gluten-free* è una farina ottenuta dai semi di psillio (*Plantago ovata* L.; Figura 1), che conferisce elasticità agli impasti privi di glutine e rappresenta anche un buon sostituto delle uova in ricette vegane. Lo psillio è anche usato da tempo come integratore alimentare per via delle sue proprietà lassative. In letteratura sono descritti casi di allergia professionale allo psillio tra i dipendenti di stabilimenti farmaceutici e gli operatori sanitari che manipolano lassativi contenenti psillio. Le reazioni allergiche allo psillio includono rinite, asma, orticaria da contatto, e anche anafilassi.

In questo lavoro Jungewelter e colleghi presentano un caso di rinite allergica occupazionale dovuta all'esposizione a psillio, osservato per la prima volta nel settore della panificazione. Si tratta, infatti, di una giovane panettiera di 24 anni, non fumatrice e senza precedenti allergie, impiegata anche nella preparazione di prodotti da forno *gluten-free* e vegani. A tutti gli impasti senza glutine, la donna aggiungeva polvere di psillio, se non era già presente nella miscela, e lavorava anche con alcune miscele contenenti farina di grano saraceno. Dopo circa un anno di lavoro, la donna ha presentato sintomi di irritazione congiuntivale accompagnata da forti starnuti, prurito al naso, rinorrea, tosse, dispnea e respiro sibilante. Dopo due anni, ha manifestato segni di orticaria ai polsi dopo il contatto con impasti contenenti farina di frumento, segale, avena o orzo. La paziente ha quindi iniziato a usare antistaminici, maschere e guanti e le sue mansioni lavorative sono state modificate per ridurre l'esposizione alla farina. La paziente è stata indirizzata all'Istituto Finlandese di medicina del lavoro (Helsinki) con il sospetto di rinite del panettiere dovuta dall'i-



Figura 1. *Plantago ovata* L.

Stan Shebs, CC BY-SA 3.0 <<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>>, via Wikimedia Commons

rito al naso, rinorrea, tosse, dispnea e respiro sibilante. Dopo due anni, ha manifestato segni di orticaria ai polsi dopo il contatto con impasti contenenti farina di frumento, segale, avena o orzo. La paziente ha quindi iniziato a usare antistaminici, maschere e guanti e le sue mansioni lavorative sono state modificate per ridurre l'esposizione alla farina. La paziente è stata indirizzata all'Istituto Finlandese di medicina del lavoro (Helsinki) con il sospetto di rinite del panettiere dovuta dall'i-



nalazione di farine di frumento e segale.

Sono stati condotti *skin prick test* (SPT) con i comuni aeroallergeni, farine, vegetali e con materiale provenienti dal luogo di lavoro della paziente. I risultati hanno evidenziato allergie non solo alle farine di frumento e segale ma anche allo psillio (con un pomfo di 10 mm di diametro). Il dosaggio delle IgE specifiche (mediante ImmunoCAP) è risultato positivo per psillio (0,45 kU/L) e per le farine di grano e di segale. Il test di provocazione nasale con psillio in polvere (10%) ha confermato la rinite allergica professionale allo psillio. I medici hanno anche riscontrato una sensibilizzazione al grano saraceno e hanno confermato l'orticaria professionale da contatto con frumento, segale, avena e orzo. I test di funzionalità polmonare non hanno rivelato ostruzione delle vie aeree o segni di asma professionale. Alla paziente è stato quindi raccomandato il reinserimento lavorativo in un altro settore professionale.

In conclusione, gli autori sottolineano come sia importante approfondire le modalità mediante le quali viene svolto oggi il lavoro di panificazione perché può esporre gli addetti ad allergeni insoliti, come lo psillio o il grano saraceno, e quindi di includere gli stessi come potenziali allergeni.

Reazioni allergiche ad alimenti in occasione di Festività.

Leung M. et al.

Risk of peanut- and tree-nut-induced anaphylaxis during Halloween, Easter and other cultural holidays in Canadian children.

CMAJ: Canadian Medical Association journal = Journal de l'Association medicale canadienne, 2020. 192(38):E1084-E1092. doi: 10.1503/cmaj.200034.

Le arachidi e la frutta a guscio (TN, dall'inglese tree nuts, come noci, mandorle, anacardi, nocciole, etc.), sono tra i principali responsabili dell'anafilassi indotta da alimenti nei



bambini. Si pensa che in certi periodi dell'anno, ad esempio durante alcune festività, il rischio di reazioni allergiche a questi alimenti aumenti, anche se non ci sono studi che valutino in modo preciso tale rischio. In questo lavoro, Leung e colleghi hanno analizzato eventuali associazioni tra l'incidenza dell'anafilassi da arachidi e TN nei bambini canadesi in occasione di sei importanti festività: Halloween, Natale, Pasqua, Diwali, Capodanno cinese ed Eid al-Adha. A tal fine, hanno raccolto dati su casi pediatrici di anafilassi (definita come il coinvolgimento di almeno due sistemi di organi o ipotensione in risposta all'alimento scatenante) indotta da arachidi o TN, in quattro province del Canada (Québec, Ontario, Terranova e Labrador, e Columbia Britannica), da aprile 2011 a gennaio 2020. I pazienti sono stati arruolati in parte in modo prospettico e in parte retrospettivamente; i casi sono stati divisi in tre categorie in base all'alimento scatenante: arachidi, TN e "noce sconosciuta" (quando non era noto se la reazione fosse dovuta ad arachidi o TN, e non era stato consumato nessun altro potenziale allergene). I dati, raccolti attraverso un modulo di raccolta dati standardizzato, includevano età, sesso, data di presentazione al pronto soccorso, alimento scatenante riferito, anamnesi di allergie note ad arachidi o TN, presenza di comorbidità e caratteristiche cliniche. La gravità della



reazione anafilattica è stata classificata in lieve, moderata o grave, in base al sistema di classificazione elaborato da Muraro e colleghi.

Gli autori hanno utilizzato un modello di regressione di Poisson per valutare le variazioni del rischio di anafilassi scatenata da arachidi e TN. Hanno valutato il numero medio giornaliero di casi di anafilassi indotta da arachidi, TN e “noci sconosciute” durante ogni periodo festivo (periodo di esposizione, 5 giorni per ciascuna delle 6 festività) e confrontato con i dati relativi al resto dell'anno (periodo non festivo), calcolando il tasso di incidenza (incidence rate ratio, IRR, con intervalli di confidenza, CI, al 95%). Hanno poi condotto un'analisi stratificata per sesso, età, metodo di reclutamento, presenza di comorbidità (asma), gravità della reazione e centro ospedaliero. Lo studio ha coinvolto e analizzato un totale di 1390 casi pediatrici (età mediana 5,4 anni; ~62% maschi), di cui 588 reclutati in modo prospettico e 802 in modo retrospettivo (Tabella 1). I risultati hanno evidenziato un aumento del rischio di anafilassi da arachidi pari all'85% durante Halloween e al 60% a Pasqua. Per entrambe le festività è stato registrato anche un aumento del 70% dei casi di anafilassi provocata da “noci sconosciute”, rispetto al resto dell'anno, ma nessuna differenza nel conteggio dei casi di anafilassi provocata da TN. È interessante notare che non sono state osservate variazioni durante Natale e altre feste e questo potrebbe dipendere dal contesto sociale in cui le feste vengono celebrate. Ad esempio, per Halloween i bambini ricevono più facilmente dolci da persone che potrebbero non essere a conoscenza delle loro allergie.

L'analisi stratificata ha evidenziato che le reazioni anafilattiche durante Halloween e Pasqua erano più frequenti nei bambini di età superiore ai 6 anni, probabilmente a causa della mancanza di una stretta sorveglianza da parte dei genitori. Sono anche emerse alcune differenze tra i due metodi di reclutamento, che gli autori ipotizzano essere legate alla diversa dimensione del campione, e tra gli ospedali pediatrici di Montreal (Québec) e Vancouver (Columbia Britannica), i soli due centri con campioni di dimensioni adeguate, in quanto le IRR per l'anafilassi indotta da arachidi e “noci sconosciute” erano più alte durante Halloween nel primo e durante Pasqua nel secondo, e ciò potrebbe riflettere la diversità di prodotti

alimentari e di stili di vita tra le due città.

Lo studio ha chiaramente evidenziato che a Pasqua e Halloween vi è un aumento delle reazioni allergiche infantili alle arachidi e alle “noci sconosciute”. Gli autori sottolineano come siano necessari programmi e strumenti educativi per sensibilizzare l'opinione pubblica sul tema e favorire una maggiore vigilanza sia da parte delle famiglie di bambini allergici che da parte delle persone che interagiscono con loro. Tutto questo al fine di prevenire reazioni allergiche ovvero saper agire tempestivamente in caso di reazione anafilattica, evitando così che un giorno di Festa dei bambini si traduca in “un giorno da dimenticare”.

Allergia al carminio: vera e presunta.

Ganseman E et al.

Diagnosis of carmine allergy using carminic acid solves interference of house dust mite and crustacean cross-reactivity.

Clinical and Experimental Allergy,
2022. 52:1225-1229. doi:10.1111/cea.14199

Il carminio è un colorante, ottenuto dalle femmine della cocciniglia (*Dactylopius coccus*), la cui intensa colorazione rossa è data dall'acido carminico (Figura 1). Sono noti casi di allergia alimentare, respiratoria e cutanea al carminio (compresi casi di anafilassi), ma i meccanismi molecolari alla base di questo tipo di allergia non sono ancora del tutto chiariti. In questo studio, Ganseman e colleghi hanno analizzato la specificità del test commerciale per le IgE specifiche (sIgE) per la cocciniglia mediante un'analisi retrospettiva di una coorte di 850 pazienti afferenti all'Ospedale Universitario di Leuven (Belgio) tra il 2002 e il 2019, e hanno poi indagato l'allergia al carminio in un interessante caso clinico.

Gli autori hanno individuato 114 casi con sIgE per la coc-

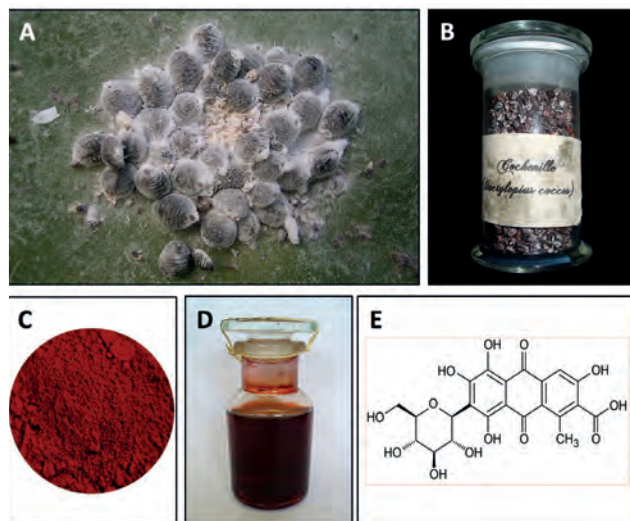


Figura 1. Acido carminico

- A. *Dactylopius coccus*
B. Esempjari femmina essiccati (da cui si ottiene il pigmento (C)).
D. Estratto alcolico.
E. Struttura dell'acido carminico; la legislazione europea richiede che il contenuto di acido carminico nel carminio sia >90%.
Il carminio in cibi e bevande è etichettato come E120.

ciniglia (pazienti COCH1 - COCH114). e un'altissima percentuale di questi pazienti presentava anche sIgE per gli acari della polvere (HDM, 94%) e crostacei. Lo *skin prick test* (SPT) con una bevanda alla fragola contenente carminio (Fortimel©, con latte e soia tra i principali ingredienti) condotto su 61 pazienti ha dato risultati positivi solo in 8 casi (=13%), 5 dei quali erano anche positivi a latte o soia, e uno (COCH1), che riguardava il caso di una donna che aveva avuto diverse reazioni anafilattiche ad alimenti rossi (Fortimel©, tikka masala). Inoltre, la maggior parte dei 114 pazienti con sIgE per la cocciniglia presentava anche un prick positivo per HDM (= 61 su 83) o gamberetto (= 16 su 29).

Per capire se le positività osservate potessero essere il frutto di una reattività crociata, Ganseman e colleghi hanno con-

centrato la loro attenzione su 6 pazienti IgE positivi alla cocciniglia (inclusa la pz COCH1) eseguendo il test di attivazione basofila (BAT assay). Tutti i pazienti hanno mostrato degranulazione dei basofili con alte concentrazioni di carminio (>100 µg/mL) ma solo COCH1 ha dato una forte reazione a tutte le concentrazioni di carminio e anche all'acido carminico. Per gli altri 5 pazienti, BAT positivi per HDM, è stata ipotizzata una reattività crociata verso i residui di proteine di cocciniglia nel carminio.

Gli autori hanno poi condotto anche dei test di inibizione delle IgE pre-incubando i sieri dei pazienti COCH1, COCH2 e COCH4 con estratto di cocciniglia (1-100 µg/mL), carminio (1-100 µg/mL), acido carminico (0,5-100 µg/mL), ed estratti di HDM e gamberetto (100 µg/mL). I risultati hanno mostrato che sia l'estratto di cocciniglia sia il carminio inibivano fortemente le IgE in tutti e tre i pazienti, mentre l'acido carminico inibiva solamente le IgE del siero di COCH1. Al contrario, COCH1 era l'unico a mostrare solo una modesta (o nessuna) inibizione con HDM e gamberetto, suggerendo un'allergia all'acido carminico nel paziente COCH1, e una reattività crociata, dovuta alla sensibilizzazione all'HDM e/o ai crostacei, negli altri pazienti. In esperimenti di *immunoblotting*, il siero del paziente COCH1 mostrava profili di riconoscimento nell'estratto di cocciniglia differenti rispetto ai sieri dei pazienti con allergia a HDM (COCH2, COCH3 e COCH4), reagendo in particolare con una proteina, poi identificata come CC38K (un allergene della cocciniglia di 38kDa noto in letteratura). Inoltre, solo le IgE di COCH1 erano in grado di legare un complesso dell'acido carminico con l'albumina sierica bovina (BSA), ma non la sola BSA, evidenziando un meccanismo aptene-carrier alla base della l'allergia al carminio. Sulla base dei risultati gli autori ritengono quindi che l'allergia primaria al carminio sia causata da una sensibilizzazione all'acido carminico e che, a causa di una reattività crociata con HDM e crostacei, il test delle sIgE della cocciniglia sia un debole indicatore dell'allergia alla carminio. Per una diagnosi di allergia alla cocciniglia più precisa gli autori consigliano quindi di utilizzare l'acido carminico nei test BAT e di inibizione delle IgE specifiche.

Istruzioni per gli autori

Il **Notiziario Allergologico** è una pubblicazione quadrimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline ad essa correlate, rivolta ai Medici ed ai Ricercatori. Il Notiziario Allergologico non pubblica articoli sperimentali, ma aggiornamenti e rassegne concordati tra la Redazione e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza. Il Comitato Scientifico partecipa al reperimento delle informazioni e controlla la correttezza scientifica della rivista; comunque le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Comitato Scientifico o della Redazione.

• I **manoscritti** per la pubblicazione devono venire inviati tramite posta elettronica a: **redazione@lofarma.it**

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

• Il **testo** dovrà essere in formato Word o analogo senza usare programmi di impaginazione specifici.

• Le **illustrazioni**, le fotografie e le tabelle dovranno essere salvate e inviate in files separati (JPG, TIFF, PDF).

RIASSUNTO E SUMMARY

Ogni articolo sarà preceduto da un riassunto breve (250 parole, 1700 caratteri spazi inclusi) e da un summary in inglese più ampio (450 parole, 3000 caratteri spazi inclusi).

• **Parole chiave:** la lista di 4-8 parole chiave deve mettere in evidenza gli argomenti più significativi trattati nel lavoro.

BIBLIOGRAFIA

La bibliografia verrà scritta in base alle indicazioni riportate di seguito:

• **Lavori comparsi in periodici:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo del lavoro, titolo abbreviato del periodico, anno, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Es: Holt PG - *Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. Allergy 1998;4:16-19.*

• **Monografie e i trattati:** cognome e iniziale del nome degli Autori, titolo, editore, luogo e anno di pubblicazione.

Es: Errigo E - *Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia. Lombardo Editore, Roma, 1994.*

• **Lavori pubblicati come capitoli di volumi:** indicare cognome e iniziale dei nomi degli Autori, titolo del capitolo, titolo del volume in cui il lavoro è pubblicato, preceduto dall'indicazione del Curatore, e seguita da quella dell'Editore, luogo e anno di pubblicazione, pagina iniziale e finale del capitolo citato.

Es: Philips SP, Whisnant JP - *Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM (Eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995, p. 465-478.*

La bibliografia verrà ordinata in ordine di citazione nel corso del testo e ogni citazione verrà contrassegnata da un numero progressivo di identificazione. In casi particolare, quando la bibliografia sia composta da riviste sintetiche, trattati, monografie e sia limitata a poche voci, non verrà citata nel testo ma raggruppata alla fine del lavoro sotto il titolo "Lecture consigliate". I titoli delle riviste dovranno essere abbreviati secondo le indicazioni del Cumulated Index Medicus.

CITAZIONI DI SPECIALITÀ

Ogni composto farmaceutico deve essere citato in base al suo nome chimico e/o alla sua denominazione comune internazionale, evitando di citare il nome del marchio. Quest'ultimo potrà essere indicato solo se inevitabile e con la lettera iniziale in maiuscolo.

ABBREVIAZIONI

Abbreviazioni e simboli usati, secondo gli standard indicati in Science 1954; 120: 1078.

Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

BOZZE

Le prime bozze verranno inviate al primo Autore, a meno che non venga altrimenti indicato. Le seconde bozze verranno corrette in Redazione. Le bozze dovranno venire restituite nello spazio di sette giorni dalla data di arrivo, con l'approvazione dell'Autore.

Unità di misura Unit

conte per minuto	<i>counts per minute</i>	cpm
curie	<i>curie</i>	Ci
millicurie	<i>millicurie</i>	mCi
microcurie	<i>microcurie</i>	μC
chilogrammo	<i>kilogram</i>	Kg
grammo	<i>gram</i>	g
milligrammo	<i>milligram</i>	mg
microgrammo	<i>microgram</i>	μg
nanogrammo	<i>nanogram</i>	ng
picogrammo	<i>picogram</i>	pg
femtogrammo	<i>femtogram</i>	fg
litro	<i>litre</i>	L
millilitro	<i>millilitre</i>	mL
microlitro	<i>microlitre</i>	μL
nanolitro	<i>nanolitre</i>	nL
picolitro	<i>picolitre</i>	pL
chilometro	<i>kilometre</i>	Km
metro	<i>metre</i>	m
centimetro	<i>centimetre</i>	cm
millimetro	<i>millimetre</i>	mm
micrometro	<i>micrometre</i>	μm
nanometro	<i>nanometre</i>	nm
picometro	<i>picometre</i>	pm
Angstrom	<i>Angstrom</i>	Å
kilo Daltons	<i>kilo Daltons</i>	kDa
ora	<i>hour</i>	h
minuto primo	<i>minute</i>	min
minuto secondo	<i>second</i>	sec

«Migliorare la qualità della vita delle persone ALLERGICHE, perché tutto ha inizio con un respiro.»



Da oltre 75 anni Lofarma studia, produce e commercializza **immunoterapie specifiche** e **diagnostici per le allergie**, rivolgendosi alla **classe medica specialistica** che opera sia in **strutture private** che **pubbliche**.

Lofarma, fondata a **Milano nel 1945**, è presente anche a **livello internazionale** in Portogallo, Spagna, Albania, Austria, Corea del Sud, Grecia, Messico, Mongolia, Regno Unito, Russia, Ucraina, Ungheria e Turchia.

L'investimento continuo in ricerca e sviluppo permette all'azienda di **trattare in modo specifico** la quasi totalità delle **malattie respiratorie di natura allergica**.

www.lofarma.it

Lofarma
RESPIRARE È VIVERE

