



Sicurezza, efficacia e ruolo preventivo della Immunoterapia sottocutanea e sublinguale per il trattamento dell'asma in età pediatrica

Journal of Asthma and Allergy

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

Safety, Efficacy, and Preventive Role of Subcutaneous and Sublingual Allergen Immunotherapy for the Treatment of Pediatric Asthma

This article was published in the following Dove Press journal:
Journal of Asthma and Allergy

MICHELA PROCACCIANTI

CONTATTO

michela.proca
ccianti@gmail
.com

CLINICA PEDIATRICA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA, AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA, UNIVERSITA' DI PARMA

L'asma è un serio problema di salute mondiale di rilevanza crescente soprattutto in età pediatrica. Le raccomandazioni Global Initiative for Asthma (GINA) definiscono l'asma come una malattia eterogenea, caratterizzata da infiammazione cronica e ostruzione delle vie aeree con sintomi quali tosse, dispnea e respiro sibilante. L'asma allergico è probabilmente il fenotipo di asma più comune, caratterizzato da infiammazione eosinofila IgE-mediata e iperreattività bronchiale. Il trattamento farmacologico cardine dell'asma prevede l'uso di broncodilatatori e steroide inalatori che pur, controllando rispettivamente i sintomi e l'infiammazione, non ne modificano la risposta immunitaria che è alla base della patologia.

L'immunoterapia allergene specifica (ITS) rappresenta, attualmente, l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale della malattia e prevenire la progressione della marcia atopica verso l'asma nei bambini allergici. Tuttavia, nonostante sia già utilizzata con successo in età pediatrica per il trattamento di altre patologie allergiche, come l'allergia al veleno di imenotteri o la rinocongiuntivite allergica, il suo ruolo nella pratica clinica rimane ancora discusso in quanto gli studi al riguardo sono piuttosto eterogenei, soprattutto per la valutazione dell'efficacia nel trattamento dell'asma. Pertanto, nonostante studi in età adulta abbiano dimostrato le potenzialità dell'ITS nelle forme di asma allergico da acari nella malattia non controllata, tanto da essere inserita nelle recenti raccomandazioni GINA non abbiamo a disposizione indicazioni altrettanto chiare sul suo utilizzo nei bambini asmatici.

L'ITS viene somministrata in due modalità: per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT). La SCIT si basa su iniezioni sottocutanee di estratto allergenico effettuate a cadenza regolare, è disponibile in substrati

acquosi, adsorbiti fisicamente (depot) o modificati chimicamente (allergoidi). La SLIT invece consiste nel somministrare l'estratto allergenico in gocce (soluzione acquosa) o in compresse che vanno tenute qualche secondo sotto la lingua e quindi deglutite.

Lo scopo della nostra revisione è valutare l'uso dell'ITS nell'asma infantile, concentrandosi sugli aspetti più rilevanti di efficacia e sicurezza.

Immunomodulazione

L'ITS agisce sul sistema immunitario andando a ristabilire in parte lo squilibrio tra linfociti Th1 e Th2 che nel paziente allergico è pendente verso il fenotipo Th2. Recentemente sono state studiate anche le risposte immunitarie dei linfociti Th17 e delle cellule T regolatorie (Treg), in quanto si ritiene che l'equilibrio Th17/Treg, sbilanciato verso Th17 nei soggetti asmatici, possa influire sulla gravità e sul controllo dei sintomi.

Gli effetti dell'ITS sul sistema immunitario sono molteplici, andando tale terapia ad agire su numerose cellule del sistema immunitario quali monociti, linfociti B e T, basofili, eosinofili e mastociti. Tra gli effetti principali vi è la produzione di IgG e la concomitante riduzione delle IgE verso l'allergene. Questo porta ad una minor attivazione allergene-indotta delle cellule del sistema immunitario e ad una minor sintesi di citochine Th2 che favoriscono lo sviluppo della reazione allergica.

La SLIT agisce inoltre sulle cellule dendritiche aumentando la produzione di cellule Treg tramite il rilascio di citochine specifiche, con conseguente modifica della risposta immunitaria da Th2 a Th1.

Sicurezza

In generale sia SLIT che SCIT sono procedure relativamente sicure. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono reazioni locali lievi, come l'arrossamento nella sede di inoculo per la SCIT e prurito o gonfiore a livello del cavo orale nella SLIT. È difficile stimare con precisione l'incidenza di reazioni allergiche gravi, che comunque sembra piuttosto bassa. Complessivamente, la SLIT presenta un profilo di sicurezza superiore alla SCIT, per cui quest'ultima viene somministrata in ambiente protetto e il paziente viene trattenuto in osservazione per 30 minuti dalla somministrazione.

LA SLIT invece può essere somministrata a domicilio, essendo associata principalmente a reazioni avverse lievi che si manifestano solitamente all'inizio della terapia e recedono in qualche settimana.

Le controindicazioni assolute per l'inizio dell'AIT sono rappresentate dalla presenza di tumori, immunodeficienze, malattie immunomediatae gravi e malattie croniche invalidanti. L'asma incontrollato o severo è tra i principali fattori di rischio indipendenti sia per reazioni fatali che non, resta pertanto la principale controindicazione per l'ITS. Bisogna infine valutare con cautela se effettuare ITS in pazienti che assumono beta-bloccanti o ACE-inibitori.

Efficacia

SCIT

Per quanto riguarda la SCIT, diverse metanalisi ne riportano l'efficacia sul controllo dell'asma a breve termine, che viene valutato in base alla riduzione dei sintomi e dell'utilizzo di farmaci. L'efficacia è in particolar modo confermata con ITS verso allergeni quali acaro della polvere, graminacee e pelo di cane e gatto, mentre per i pollini degli alberi e per le muffe le evidenze sono minori. Un importante studio retrospettivo di Cools¹, ha valutato l'impatto della SCIT in età pediatrica sul controllo dell'asma a lungo termine, riscontrando nei pazienti trattati un minor rischio di esacerbazioni asmatiche a distanza di 9 anni dal termine della terapia e un minor utilizzo di farmaci al bisogno, mentre la funzionalità polmonare è risultata simile a quella del gruppo di controllo. Gli autori hanno concluso che l'ITS ha un effetto a lungo termine sul controllo dell'asma. Sulla stessa linea sono stati pubblicati altri studi riguardo l'ITS sull'acaro della polvere con analoghi risultati. Va sottolineato che gli studi differiscono notevolmente riguardo gli

outcome valutati: vengono utilizzati *symptoms scores* o *medications scores*, quantità di farmaci utilizzati, studi di funzionalità polmonare, per esempio il peak expiratory flow (PEF), valori laboratoristici (IgG1 e IgG4), accessi presso il Pronto Soccorso. Questa eterogeneità complica il confronto tra i vari studi e limita la forza dell'evidenza, per cui spesso viene sottolineata la necessità dell'utilizzo di scores validati per omogeneizzare i risultati.

La SCIT non solo risulta efficace nel controllo a breve e lungo termine dell'asma allergico, ma sembra avere anche un ruolo preventivo nello sviluppo di asma in soggetti allergici e dunque predisposti.

SLIT

La SLIT ha una efficacia ormai assodata nel trattamento della rinocongiuntivite allergica. Purtroppo, il suo impatto sull'asma è di difficile interpretazione, in quanto nella maggior parte degli studi, l'efficacia sull'asma viene valutata solo come outcome secondario, riducendo la forza delle evidenze.

Come per la SCIT, anche il ruolo della SLIT nell'asma è stato valutato e confermato da diverse metanalisi, con gli stessi limiti della SCIT riguardo l'eterogeneità degli studi presi in considerazione. Una metanalisi di Dhami² riguardo l'ITS (comprendente sia pazienti adulti che pediatrici), mostra risultati contrastanti con le principali evidenze della letteratura, non riscontrando particolari effetti benefici della SLIT sul controllo dei sintomi dell'asma, delle riacacerbazioni, nel miglioramento della funzionalità polmonare e nel controllo dell'iperreattività bronchiale. Anche Normansell³, in una Cochrane Systematic Review riguardo la SLIT nell'asma, trova risultati inconclusivi per la mancanza di scores validati per il confronto degli outcomes.

Alla stregua della SCIT, anche la SLIT mostra un effetto a lungo termine sul controllo dell'asma e un ruolo preventivo verso il suo sviluppo in soggetti predisposti. Il ruolo preventivo è dimostrato in particolare per la SLIT con estratto allergenico di graminacee.

Conclusioni

Attualmente, l'ITS è l'unico trattamento che può modificare la risposta immunitaria in caso di esposizione ad aeroallergeni. Ci sono evidenze che mostrano come l'AIT migliori i sintomi rinocongiuntivali e che possa avere anche effetti positivi a breve e lungo termine nel trattamento dell'asma. Gli effetti dell'ITS sull'asma comportano una riduzione della gravità dei sintomi e un minor utilizzo di farmaci, sia a breve che a lungo termine. Tuttavia, l'eterogeneità degli studi dovuta anche in parte ai diversi estratti allergenici utilizzati, rende difficile una sistematica valutazione dei risultati ottenuti e alimenta controversie riguardo l'inclusione dell'ITS nelle linee guida per la terapia dell'asma. Alla luce di quanto detto, emerge la necessità sia di valutare separatamente ogni estratto allergenico al fine di stabilirne il profilo di sicurezza ed efficacia, sia di utilizzare strumenti validati e standardizzati per definire l'efficacia dell'AIT sull'asma.