

# XX congresso Nazionale SIAIP



## INTRODUZIONE

“XX Congresso Nazionale SIAIP. Uno sguardo al passato per progettare il futuro”.

Titolo emblematico e che ha guidato la partecipazione di noi giovani soci della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica durante i corsi pratici, nelle sessioni in plenaria e negli spazi di approfondimento e discussione del XX Congresso Nazionale.

E' stato un evento ricco di contenuti, intenso e colmo di spunti di riflessione a cui attingere nel ritorno verso casa. Ed è proprio in quel momento che un'umile riflessione, propria di scrittori ben più affermati, ha fatto capolino nelle nostre menti: “È vero, le cose belle prima o poi finiscono e restano solo i ricordi.” Ma perché affidarsi soltanto ai ricordi e non mettere su carta alcuni attimi scientifici di questo congresso? La scrittura di questi atti congressuali è stata un'ovvia conseguenza. Altresì, l'impresa di raccogliere la totalità dei contributi congressuali assumeva un connotato troppo improbo. La redazione di alcuni tra i contributi più significativi (non ce ne vogliono i relatori non citati) è la soluzione che ha messo d'accordo tutti e che ha permesso ad alcuni giovani, che ringraziamo per il loro entusiasmo e la loro serietà, di produrre questo libretto di atti congressuali in cui si respirano quegli attimi scientifici che prima erano soltanto ricordi e che ora sono fissati e scolpiti nel XX Congresso Nazionale SIAIP. Scolpiti, come la pietra con cui si progetta il futuro.

*Luca Pecoraro, Carla Mastrorilli, Riccardo Castagnoli, Giuseppe Pingitore*

## SOMMARIO

Introduzione	1
Il futuro dell'allergologia	2
Phenotypes of allergy	3
Vaccinarsi: perché non è sufficiente	4
I lattini speciali	6
Le terapie biologiche	8
Tecniche diagnostiche innovative	10

## IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA

*Resoconto a cura di Luca Pecoraro, Università degli Studi di Verona*

Il professore Paolo Maria Matricardi è stato protagonista della lettura magistrale "Il futuro dell'allergologia". Nell'ambito del suo intervento, egli ha ripercorso i progressi compiuti dall'Allergologia negli ultimi anni e ha fatto il punto sulla molteplicità delle sfide che attendono l'allergologo, sia dal punto di vista della diagnostica, che della necessità di adeguamento alla mobile-Health e infine rispetto al suo ruolo nell'ambito di un situazione socio-sanitaria che vede una crescente domanda di prestazioni allergologiche in relazione all'aumento epidemiologico delle patologie allergologiche negli ultimi anni (prevalenza attuale stimata intorno al 10-30%).

Nello specifico, la prima sfida riguarda la mobile-Health. Si pensi che negli USA 247 milioni di abitanti utilizzano una "health app", ossia un'applicazione digitale dedicata alla salute della persona. In ambito allergologico, tali applicazioni sono potenzialmente utili per dare all'allergologo un feedback su diario clinico del paziente e aderenza alla terapia farmacologica. In tale ambito, la EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) ha posto l'obiettivo di adeguarsi allo sviluppo delle nuove tecnologie, istituendo una Task Force mirata alla futura creazione di una vera e propria "Allergy Care EAACI Position Paper".

La seconda sfida riguarda la diagnostica allergologica. Allo stato attuale, la diagnostica in vivo, basata essenzialmente sui test cutanei, sta progressivamente lasciando il passo alla diagnostica in vitro e al concetto di "medicina di precisione". La motivazione di ciò risiede in due aspetti: in primo luogo, nell'implementazione delle regole di produzione e registrazione degli estratti allergenici da parte della European Medicine Agency (EMA), mediante procedure che richiedono costi difficilmente sostenibili per la diagnostica allergologica tradizionale; in secondo luogo, nel progressivo aumento di importanza delle tecniche diagnostiche basate su microarray e biologia molecolare, che hanno due vantaggi: testano molecole e non estratti, aumentando la sensibilità diagnostica, e utilizzano un numero di molecole maggiore rispetto al numero degli estratti utilizzati nella diagnostica in vivo. Questa è la situazione attuale della diagnostica allergologica; in futuro avranno spazio tecniche diagnostiche basate sulle nanotecnologie a partire dallo studio di una semplice goccia di sangue e le "omic-technologies", che metteranno in relazione test "locali" eseguiti tramite prelievo biologico dalla sede allergico e la ricerca di virus respiratori, citochine e metaboliti, in modo da definire al meglio l'eziologia infettiva o allergologica del processo flogistico locale.

La terza sfida riguarda la terapia farmacologica. Al momento attuale, essa si fonda su molteplici preparati farmacologici (ad esempio antistaminici, corticosteroidi locali) che non sempre hanno effetto in termini di miglioramento dei sintomi. Negli ultimi anni si è affermato l'utilizzo dei farmaci biologici, dei quali il miglior rappresentante è l'omalizumab, anticorpo monoclonale in grado di legarsi alle immunoglobuline E (IgE) libere presenti nel circolo ematico. Lo stesso omalizumab è utilizzato solo in casi selezionati e, data la sua efficacia, si auspica che in futuro, superato il fattore limitante dell'alto costo, assuma un impiego più vasto. Infine, sono allo studio nuove categorie di farmaci biologici, in grado di inibire la degranolazione IgE -mediata indotta dal mastocita.

L'ultima sfida riguarda il ruolo dell'allergologo. Partendo dalla considerazione iniziale che le patologie allergiche sono molto diffuse e che la loro prevalenza è in progressivo aumento, la richiesta di crescenti prestazioni mediche allergologiche non riesce a far fronte alla ridotta disponibilità di specialisti allergologi. La futura soluzione a tale problematica potrebbe risiedere nel cambiamento del ruolo dell'allergologo nelle patologie allergiche meno gravi, come ad esempio la rinite allergica; non più specialista che si interfaccia con il paziente allergico in prima persona, bensì tutore di servizi di assistenza svolti nell'ambito della medicina di comunità. In tale ambito, la medicina digitale e la mobile-Health technology potrebbero trovare una loro dimensione. Ne beneficerebbero anche le patologie allergiche più complesse, che potrebbero essere affrontate con una maggiore disponibilità di risorse.

**COSA ABBIAMO IMPARATO:** il progressivo aumento di prevalenza della patologia allergica e le innovazioni da cui è stata caratterizzata negli ultimi anni, rendono necessaria una ridefinizione della diagnosi e della terapia allergica, ma anche del ruolo dell'allergologo.



## PHENOTYPES OF ALLERGY FROM EPIDEMIOLOGY TO MOBILE TECHNOLOGY

*Resoconto a cura di Carla Mastroilli e Lucia Diaferio – Università di Parma e Università di Bari*

Jean Bousquet, vicepresidente del Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) e membro della World Health Organization (WAO), nel corso della lettura magistrale della seconda giornata ha polarizzato l'attenzione sul progetto europeo MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy). Negli ultimi decenni si è registrato un drammatico incremento delle malattie allergiche e, considerando il periodo relativamente breve in cui il fenomeno si è realizzato, la comunità scientifica ha realizzato il progetto MeDALL al fine di promuovere la salute della popolazione europea, attraverso la ricerca delle radici dell'epidemia allergica ed i meccanismi immunologici di base, migliorando la diagnosi precoce, realizzando strategie di prevenzione e nuovi trattamenti costo-efficaci. Ad oggi MeDALL risulta essere un progetto unico al mondo per la numerosità campionaria, di gran lunga superiore ad uno studio americano con simili obiettivi che aveva reclutato 6000 soggetti. Risale al 2011 il primo studio che ha permesso di identificare due fenotipi delle malattie allergiche secondo un approccio classico: da un lato gli asintomatici e dall'altro gli allergici. Tra gli allergici la polisensibilizzazione era più frequente del previsto e correlava ad elevati valori di IgE e alla persistenza della sintomatologia. Tale riscontro è estremamente importante per la gestione pratica quotidiana del soggetto allergico, considerando che la multimorbilità resta ancora oggi il principale dilemma delle patologie allergiche. Esistono poi diverse isoforme di polisensibilizzazione, con una diversa risposta IgE a seconda del numero di allergeni a cui si è sensibilizzati: se all'età di 4 anni non si è sensibilizzati ad alcun allergene la probabilità di avere sintomi a 16 anni è pari al 6%; se si è sensibilizzati ad un allergene, la probabilità aumenta al 20% fino ad arrivare al 70% in caso di sensibilizzazione a tre allergeni. Inoltre, una precoce polisensibilizzazione può predire una multimorbilità allergica (Gabet S et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27; 831-837. ndr.). A seconda del numero di sensibilizzazioni allergene-specifiche a 18 mesi di vita, sono stati identificati tre cluster di severità clinica. Il cluster dei pazienti polisensibilizzati (1.6% della popolazione di studio) era associato con la persistenza e la severità di rinite e asma nel corso della vita, una elevata prevalenza di eczema e allergia alimentare a 2 anni e a 6 anni di età. Tale riscontro suggerisce di ridefinire eventuali associazioni genetiche ed i meccanismi dell'allergia per trovare nuove vie patogenetiche. Esiste inoltre uno switch di genere che si realizza alla pubertà nel fenotipo della multimorbilità con chiara dominanza maschile in età pediatrica e femminile in adolescenza (Frohlich et al. *Clin Trans Allergy* 2017). Tale switch è meno evidente nella rinite o nell'asma isolata. Quindi la multimorbilità allergica sembra davvero qualcosa di diverso. Dal fenotipo alle tecnologie... ci troviamo in una nuova era: la era dei big data ossia la metodologia di analisi di dati massivi. Lo studio MeDALL ha avuto un importante impatto clinico. Le analisi di due coorti che hanno utilizzato il chip MeDALL (studio francese EGEA e coorte di nascita svedese BAMSE) hanno evidenziato che i pattern di sensibilizzazione IgE nei confronti di un ampio pannello di aeroallergeni hanno impatto clinico sulla multimorbilità rinite-asma in adolescenza ed in età adulta (Siroux V et al. *Allergy* 2018; in press). Il fenotipo rinite-asma esiste anche in queste altre coorti con un pattern di sensibilizzazione che combinava il fenotipo rinite ed il fenotipo asma con un numero di molecole IgE reattive più alto degli altri. E' ormai noto che l'allergia interferisce con l'asma: un sottogruppo di pazienti polisensibilizzati con multimorbilità è affetto da asma severo persistente. E' possibile inoltre predire se a 2 anni di età il bambino avrà asma oppure no e la severità della patologia. Un aspetto cruciale del progetto MeDALL è il self-management è la cosa più importante di cui abbiamo bisogno nelle patologie respiratorie allergiche e dovrebbe essere praticato solo in maniera appropriata. Una semplice applicazione sul cellulare, scaricabile gratuitamente, può essere d'aiuto al raggiungimento di questo obiettivo. L'impatto socio-economico della rinite è significativo: il costo maggiore è non poter lavorare in modo appropriato, non poter andare a scuola in modo appropriato. E' stimato che 50 miliardi di euro siano spesi in costi di improduttività lavorativa ogni anno. Quindi trattare in modo appropriato le patologie delle alte vie aeree determinerebbe alti benefici. Le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT, Information and communications technology) sono spesso troppo complicate per il paziente, per contro Google risulta essere troppo semplice e spesso fuorviante. Sarebbe utile pertanto un approccio patient-centered. Oggi la e-health non facilita in maniera apprezzabile il lavoro dei medici in quanto è ancora troppo difficile da applicare nella realtà quotidiana. Tuttavia, ci troviamo in un momento di transizione e si stima che nei prossimi dieci anni le tecnologie assumeranno un'importanza sempre maggiore.



## VACCINARSI: PERCHÉ NON È SUFFICIENTE NEI BAMBINI

*Resoconto a cura di Diana De Bellis – Università San Raffaele, Milano*

Ad un congresso nazionale di Immunologia pediatrica come quello SIAIP appena trascorso non poteva non essere affrontato un tema quanto mai attuale come quello dei vaccini. Il relatore (prof Alberto Villani, presidente in carica della Società Italiana di Pediatria), ha affrontato due degli aspetti più dibattuti, ossia gli effetti avversi e i vantaggi dell'obbligo. L'evento avverso alla vaccinazione è una qualunque manifestazione indesiderata che si manifesti dopo la stessa. Si parla, invece, di "reazione vaccinale avversa" quando si ha la certezza del nesso causale tra i due eventi (non solo quello temporale). Per utilizzare una similitudine già ampiamente adoperata nel settore, l'evento avverso equivale all'incidente stradale che si verifica dopo aver incrociato un gatto nero; al contrario, la reazione avversa equivale all'incidente stradale causato dall'aver effettuato una brusca manovra per evitare il gatto nero. Ebbene, il professore ha illustrato uno studio effettuato al Bambin Gesù, in cui tutti i bambini che avevano presentato un evento avverso a vaccini di natura allergica (orticaria/angioedema/anafilassi) sono stati sottoposti a successivo vaccino (identico, simile o differente a seconda della storia anamnestica): in nessun caso l'evento avverso si è ripresentato. Detto così sembra un concetto piuttosto facile, logico ed intuitivo; eppure, negli ultimi anni le campagne anti-vaccini si sono diffuse a tal punto da far calare drasticamente le coperture vaccinali, obbligando il mondo medico a scendere in campo attivamente per contrastarle. La battaglia si è spostata da canali di comunicazione prettamente scientifici (ambito dove era finora relegata) a quelli decisamente ben più popolari come tv, libri e socialnetwork (emblematici gli esempi dei professori Roberto Burioni e Alberto Mantovani). Il Ministero della Sanità si è impegnato in campagne di informazione e nella diffusione di manifesti con illustrati i principali falsi miti legati ai vaccini. Eppure, nonostante tutti questi sforzi, il drammatico calo delle coperture vaccinali non si è arrestato, rendendo necessaria l'introduzione dell'obbligo vaccinale con la legge del 31 luglio 2017. Le polemiche non sono mancate e il dibattito è tutt'ora aperto, eppure per i più scettici dovrebbe essere sufficiente guardare l'esempio di altri paesi dove l'obbligo vaccinale è stato istituito ben prima del nostro. È il caso della California, dove dopo l'introduzione dell'obbligo si è registrata un'impennata nella copertura vaccinale contro il morbillo, arrivando addirittura a 20-30 punti percentuali in più dal 2014 al 2016. Ma accanto all'introduzione dell'obbligo in età pediatrica, è auspicabile estendere la campagna di prevenzione vaccinale tra gli operatori sanitari. È quanto è esposto nella carta di Pisa 2, sottoscritta da ben 8 società scientifiche italiane. Nel documento si legge che una campagna vaccinale tra gli operatori sanitari su larga scala ha tre obiettivi: 1) proteggere l'operatore sanitario stesso, dato che lavora in un ambiente a più elevato rischio di contagio 2) proteggere i pazienti con cui viene in contatto (in virtù del concetto di immunità di gregge) 3) garantire l'operatività dei servizi sanitari riducendo il numero di assenze dovute a malattie prevenibili mediante i vaccini. A questi si può facilmente aggiungere un quarto obiettivo, ossia dare l'esempio positivo per contrastare il clima di scetticismo attualmente diffuso.

...





## VACCINARSI: PERCHÉ NON È SUFFICIENTE NEI BAMBINI

...

L'obbligo vaccinale nei bambini non risolve però il rischio di contagio nei nuovi nati. Bisogna infatti considerare che la prima vaccinazione viene effettuata al terzo mese di vita e che comunque affinché essa sia efficace occorre attendere alcuni mesi ed effettuare i richiami previsti dal calendario. Ne risulta che neonati e piccoli lattanti possono essere coperti solo se esiste la cosiddetta immunità di gregge (quando, cioè, più del 95% della popolazione è vaccinata, il virus non può circolare e risulta protetto anche chi vaccinato non è). Al momento attuale, in Italia, la copertura vaccinale non è tale da garantire l'immunità di gregge; per tale motivo, proteggere i nuovi nati significa anche incentivare le vaccinazioni nelle donne prima e durante la gravidanza. La relazione della dottoressa Caterina Rizzo ha affrontato proprio il tema dell'offerta vaccinale in gravidanza. Le IgG materne, infatti, attraversano la barriera emato-placentare e così passano nel sangue fetale: il trasporto ha inizio a 17 settimane, a 33 le IgG materne e fetali si pareggiano, a 40 quelle fetali superano quelle materne. La conseguenza è che il neonato risulta "vaccinato" in utero: alla nascita è protetto e la protezione va avanti per alcuni mesi e cioè fino al momento in cui può aver accesso alle vaccinazioni. Non tutti i vaccini possono essere somministrati in gravidanza: sono esclusi, infatti, quelli attenuati (morbillo, rosolia, varicella), che sono controindicati. I vaccini inattivati, invece, possono essere effettuati senza pericolo e alcuni sono, anzi, fortemente raccomandati. In particolare si è visto che, se la mamma viene vaccinata per la pertosse durante la gravidanza (con dTpa a partire dalle 27 settimane), il figlio ha fino al 91% di probabilità in meno di contrarre la malattia nelle prime settimane di vita. Anche il vaccino anti-influenzale è sicuro e ha il vantaggio aggiuntivo di proteggere la donna gravida dalle complicanze anche gravi che una malattia apparentemente banale come l'influenza può comportare. Durante la gravidanza, infatti, l'influenza ha un maggior tasso di complicanze nella donna (polmonite, insufficienza respiratoria, fino anche al decesso) ma anche nel neonato (prematùrità, distress respiratorio, decesso). Nonostante tali evidenze, sono poche le donne che usufruiscono delle vaccinazioni durante la gestazione. Si è visto, però (tramite un questionario conoscitivo sottoposto alle donne in età fertile presso il Policlinico di Tor Vergata), che molto spesso il problema risiede nella mancanza di informazione, in quanto la maggior parte di loro ha affermato di non essere a conoscenza dell'offerta vaccinale. Al contempo, dopo averne appreso i benefici, ha affermato di essere disposta e favorevole a sottoporsi ai vaccini (anti influenzale e al dTpa) durante la gravidanza.

**COSA ABBIAMO IMPARATO:** da quest'anno il calendario vaccinale ha ampliato la lista di vaccini obbligatori. A prescindere dall'obbligatorietà, vaccinare i propri figli dovrebbe essere innanzitutto un dovere civico. Per gli operatori sanitari dovrebbe essere anche un dovere morale. Allo stato attuale di scarsa copertura risulta fondamentale estendere la campagna vaccinale anche in gravidanza, per cui diventa cruciale il ruolo del ginecologo.

1. Legge 31 luglio 2017, n. 119 (G.U. Serie Generale, n. 182 del 05 agosto 2017)
2. La carta di Pisa delle vaccinazioni negli operatori sanitari



## I LATTI SPECIALI

*Resoconto a cura di Sara Rosati – Università degli Studi di Pisa*

Durante la 3° sessione del XX Congresso Nazionale SIAIP, dal titolo “Nutrizione, Immunità, Allergia” il Professor Peroni è intervenuto per parlarci dei latti speciali, e del loro utilizzo nei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), dando uno sguardo accurato all’adeguatezza nutrizionale e all’accrescimento. I latti speciali, che comprendono anche i latti per il trattamento delle allergie, sono definiti come “prodotti a fini medici speciali” e per tale ragione devono essere utilizzati sotto controllo medico. Tra questi sono incluse anche le formule idrolizzate, che si ottengono sottoponendo ad idrolisi (con trattamenti enzimatici, termici e/o ultrafiltrazione) il latte vaccino, processo che consente di ridurre la grandezza delle proteine del latte e l’allergenicità. In base al peso molecolare dei peptidi allergenici si ottengono così 3 tipi di formule idrolizzate con allergenicità progressivamente minore: parzialmente idrolizzate (PM 3-10 kD), estensivamente idrolizzate (PM 90% < 1.5 kD) e formule amminoacidiche. Ma quali sono vantaggi e svantaggi di questi prodotti? Le formule estensivamente idrolizzate sono ben tollerate dalla maggior parte dei pazienti con APLV e adeguate dal punto di vista nutrizionale (caratteristica che va sempre tenuta in considerazione). Gli svantaggi però ci sono, in primis l’alto costo e la scarsa palatabilità, ma anche la possibilità di reazioni allergiche in circa il 5% dei soggetti con APLV. Le uniche formule che ci danno una garanzia assoluta per quel che riguarda la sicurezza allergenica sono le formule amminoacidiche, che però sono caratterizzate da un costo molto alto (che grava purtroppo completamente sulla famiglia) e da un pessimo gusto (provare per credere!). Nel panorama dei latti ipoallergenici rientrano anche le formule di soia, da utilizzare dopo i 4-6 mesi, che hanno un valore biologico inferiore a quello del latte vaccino, e quelle di riso, con buona tolleranza allergologica ma la cui adeguatezza nutrizionale deve essere ancora confermata. Per una corretta scelta del latte da utilizzare secondo il Professor Peroni dobbiamo focalizzarci su 2 punti: garantire la sicurezza ai nostri piccoli pazienti e favorire in loro l’acquisizione tolleranza. Per il primo punto ci vengono in aiuto le linee guida: DRACMA, BSACI ed ESPGHAN sono concordi nel raccomandare (quando impossibile proseguire l’allattamento al seno ovviamente!) l’uso di una formula estensivamente idrolizzata in caso di basso rischio di anafilassi, indicando invece l’utilizzo di una formula amminoacidica in quei bambini ad alto rischio di anafilassi. Inoltre un recente articolo (Meyer R. JACI Pract 2018; 6: 383) raccomanda l’utilizzo delle formule amminoacidiche anche nei bambini che non migliorano o hanno una restrizione di crescita con l’idrolisato esteso e in quelli con esofagite eosinofila.

...



## I LATTI SPECIALI

...

Riguardo l'acquisizione della tolleranza, sempre più lavori in letteratura mostrano come sia importante il ruolo del microbiota intestinale nel favorire questo processo: nella relazione sono stati menzionati alcuni recenti articoli che mostrano come una supplementazione delle formule ipoallergeniche (sia aminoacidiche che estensivamente idrolizzate) con prebiotici e/o probiotici, da un lato porti il microbiota del bambino con APLV ad essere più simile a quello del bambino sano (Candy D; Peroni DG, and the ASSIGN Study team. *Pediatr Res* 2018; 83:677), e dall'altro possa favorire il processo di tolleranza al latte vaccino (Berni Canani R. *JACI* 2012).

Le ultime battute della presentazione del Professor Peroni sono state riservate alla crescita, ribadendo come la cura di questi pazienti debba essere "sartoriale" per garantire una nutrizione adeguata, tenendo sempre in considerazione che i bambini con APLV sono più a rischio di presentare restrizione della crescita, riduzione dell'introito di vitamina D e di calcio e diminuzione della massa ossea.

Il rischio di malnutrizione in questi pazienti è sempre in agguato (fino a quadri severi di Kwashiorkor e acrodermatite enteropatica, descritti in letteratura), ecco perché va riservato un occhio di riguardo all'aspetto nutrizionale, garantendo un adeguato intake di macro- e micronutrienti ai pazienti a dieta priva di latte vaccino (soprattutto calcio e vitamina D). Le linee guida inoltre ci ricordano come le bevande di soia e di riso non siano assolutamente adatte ai bambini sotto l'anno di vita, per i quali si devono preferire le formule ipoallergeniche almeno fino ai 2 anni.

In conclusione il tipo di formula ipoallergenica da usare nei bambini con APLV è ancora argomento di dibattito, in quanto dobbiamo considerare sia il benessere del bambino che i costi per la famiglia; non dobbiamo poi dimenticare, quando scegliamo il tipo di formula da utilizzare, di valutare anche i nuovi dati che stanno emergendo in letteratura su probiotici, prebiotici e sinbiotici in aggiunta alle formule ipoallergeniche, i quali, andando ad agire sul microbiota intestinale, sembrano favorire l'acquisizione della tolleranza.

**COSA ABBIAMO IMPARATO:** che i latti speciali sono tanti, che dobbiamo conoscerli e seguire le indicazioni delle linee guida sul loro utilizzo. Che, quando facciamo una scelta sul tipo di formula da utilizzare, dobbiamo prima di tutto essere certi che sia sicura per il nostro paziente, optando per quella più adatta a lui in base all'anamnesi e alla storia clinica. Che anche qui il microbiota c'entra e vuole dire la sua, che la ricerca va in questa direzione e che probabilmente avrà un ruolo sempre maggiore nei prossimi anni, soprattutto per quanto riguarda il processo di acquisizione della tolleranza alle proteine del latte vaccino.



## LE TERAPIE BIOLOGICHE INNOVATIVE IN ALLERGOLOGIA

### LE NUOVE TERAPIE PER L'ASMA IN ETÀ PEDIATRICA

*Resoconto a cura di Alberto Vivaldo e Riccardo Castagnoli - Università degli Studi di Pavia*

Il Prof. Gian Luigi Marseglia è stato protagonista della lettura riguardante le terapie biologiche innovative in allergologia, concentrando in particolare l'attenzione sulla terapia dell'asma grave. L'asma è una malattia cronica infiammatoria delle vie respiratorie che clinicamente è caratterizzata da sintomi tipici come la tosse, il respiro sibilante e l'espansione ostacolata. L'infiammazione, l'iperresponsività bronchiale e il rimodellamento delle vie aeree sono gli elementi chiave nella fisiopatologia di malattia.

In base all'infiammazione presente, sono stati segnalati due modelli patogenetici alla base della malattia: l'endotipo T2-high e l'endotipo T2-low. Nel primo, un fattore scatenante causa danno all'epitelio bronchiale inducendo l'attivazione dell'unità epiteliale-mesenchimale responsabile della secrezione di citochine come l'interleuchina-4 (IL-4), IL5, IL13, coinvolte nell'infiammazione eosinofila. Anche se non chiaramente stabilito, studi recenti hanno fatto luce sulla fisiopatologia dell'endotipo T2-low che si associa ad un'infiammazione neutrofila e, seppur più raramente, paucigranulocitica. Nonostante nella maggior parte degli asmatici la patologia si controllata con le strategie farmacologiche standard, il 5-10% dei pazienti hanno limitate opzioni terapeutiche e una significativa morbidità, come risultato della gravità della loro malattia che risulta non controllata. In aggiunta, l'asma è una malattia significativamente eterogenea, giustificando la necessità di sviluppare strategie mediche più precise per migliorare la personalizzazione del trattamento.

Tra le terapie impiegate per il trattamento dell'endotipo T2-high risulta l'anticorpo monoclonale anti IgE, omalizumab. L'immunoglobulina E (IgE) ha un ruolo centrale nella fisiopatologia dell'asma in quanto induce l'up-regolazione dei recettori per le IgE, promuove la sopravvivenza dei mastociti e stimola l'espressione citochinica mastocitaria. Pertanto, il blocco degli effetti mediati dalle IgE è un obiettivo delle terapie di cui l'omalizumab rappresenta il prototipo. Questo anticorpo anti-IgE limita il rilascio di mediatori pro-infiammatori, riducendo così l'attivazione dei mastociti, degli eosinofili e in generale l'infiammazione allergica. Oltre agli effetti antinfiammatori, l'omalizumab è in grado di ridurre le esacerbazioni asmatiche associate a virus, attraverso un effetto antivirale. Infatti, i patogeni virali potrebbero indurre un'immunità di tipo Th2 attraverso l'up-regolazione dell'espressione del recettore IgE-specifico sulle cellule dendritiche, inducendo episodi di esacerbazioni. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per definire i dettagli di questo trattamento relativi ad esempio alla durata ottimale di somministrazione e la persistenza dell'effetto a lungo termine. Un ruolo importante nella funzionalità degli eosinofili è svolto dall'IL5 che è una citochina inducente la degranolazione cellulare. In Europa i farmaci approvati anti-IL5 sono il mepolizumab e il reslizumab. Il mepolizumab è approvato per il trattamento dell'asma eosinofilo negli adulti e nei bambini con almeno 6 anni di vita, e si presenta efficace nel ridurre la conta eosinofila ematica e delle secrezioni, nel limitare le esacerbazioni e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti. Ha mostrato inoltre un effetto di risparmio sui corticosteroidi come dimostrato dalla riduzione dell'impiego di corticosteroidi dei pazienti trattati. Il reslizumab è stato approvato per soggetti con almeno 18 anni di vita come terapia addizionale in presenza di un'asma grave eosinofilo, con un'efficacia simile al mepolizumab. Un terzo farmaco di questo tipo è il benralizumab che sembra promettente, in particolare per ridurre la frequenza delle esacerbazioni.



**XX CONGRESSO NAZIONALE**

*uno sguardo al passato  
per progettare il futuro*

MILANO, 17-19 maggio 2018  
Milan Marriott Hotel



## LE TERAPIE BIOLOGICHE INNOVATIVE IN ALLERGOLOGIA

...

Contro IL4 e IL13 agisce il Dupilumab, anticorpo umano che lega la subunità alfa del recettore di queste interleuchine esplicando un effetto di blocco della trasduzione del segnale. Questo farmaco si associa ad un migliore controllo dell'asma, della funzione polmonare e ad un beneficio sulle comorbidità associate come la poliposi nasale e dermatite atopica. Evidenze recenti mostrano un ruolo della prostaglandina D2 nel mantenimento dei meccanismi infiammatori presenti nell'asma. Livelli alti di PGD2 sono stati individuati nel secreto broncoalveolare di soggetti con asma grave non controllato. La funzionalità della PGD2 è mediata da diversi recettori, alcuni presenti sulle cellule Th2(CRTH2), tramite i quali influenza la regolazione delle funzioni eosinofile. Pertanto sono stati sviluppati farmaci antagonisti di CRTH2 come il Fevipirant che ha mostrato risultati promettenti nonostante necessiti di ulteriori indagini.

Studi recenti suggeriscono che citochine di derivazione epiteliale come IL-33, IL-25 e la linfopoietina timica stromale (TSLP) potrebbero guidare l'infiammazione eosinofila anche in assenza di allergia. Queste citochine sono capaci di promuovere una risposta immune T2 attraverso l'attivazione di diversi tipi cellulari, tra cui le cellule dendritiche. Il TSLP è bersaglio di AMG 157, immunoglobulina che impedendone l'interazione recettoriale, risulta efficace nel ridurre la broncocostrizione allergene-indotta e nel diminuire l'infiammazione delle vie aeree oltreché i livelli di eosinofili. Nonostante si ritenga che l'infiammazione nell'asma sia mediata dai linfociti con fenotipo Th2 e dagli eosinofili, studi recenti hanno rilevato una infiammazione non eosinofila in alcuni pazienti asmatici. Sebbene meno nota, è' accettata l'ipotesi generale che il profilo infiammatorio Th17 e Th1, mediato rispettivamente dalle citochine IL17 e IL8, sia uno dei meccanismi principali dell'asma T2-low. Tra i farmaci sviluppati per il trattamento di questo fenotipo troviamo molecole contro l'IL17, antagonisti di CXCR2, inibitori della FLAP (proteina attivatrice della 5 lipossigenasi), tutti fino ad oggi senza una dimostrata efficacia clinica.

Nell'asma, è presente una contrazione aberrante della muscolatura liscia responsabile dell'iperreattività delle vie aeree. Questa condizione si associa sia all'asma T2-high che all'asma T2-low e può essere presente in ogni soggetto asmatico. Contro questa condizione può essere impiegato il tiotropium, un antagonista muscarinico in grado di prolungare la broncodilatazione, di svolgere una funzione antinfiammatoria e di limitare la secrezione di muco. Un altro attore chiave nell'iperreattività delle vie aeree è il mastocita che sembra avere un ruolo attivo nell'indurre la contrazione delle cellule muscolari lisce. Contro l'azione mastocitaria è stata valutata la somministrazione di imatinib, che blocca un recettore essenziale per la funzionalità dei mastociti (c-kit). Questo trattamento è risultato in grado di ridurre l'iperreattività delle vie aeree, la conta di mastociti e il livello di triptasi, marcatore di attivazione mastocitaria. Inoltre, diversi farmaci con azione antinfiammatoria sono stati studiati per il trattamento dell'asma e tra questi risultano le statine, la vitamina D3 e i macrolidi. L'azitromicina risulta tra questi il più promettente grazie alle sue proprietà antiinfiammatorie e al suo effetto immunomodulante.

Il rimodellamento delle vie aeree è un'altra componente chiave della patologia asmatica, e risulta caratterizzato da un aumento dello spessore della membrana basale delle vie aeree, della neoangiogenesi, della massa di cellule muscolari lisce e delle cellule calciformi mucipare. Un coinvolgimento delle IgE in questo processo è stato di recente delucidato e giustifica l'efficacia dell'omalizumab nel ridurre lo spessore della membrana basale. Comunemente il rimodellamento è attribuito al processo infiammatorio cronico associato nell'asma; tuttavia, studi recenti sembrano indicare che l'infiammazione, l'iperreattività e il rimodellamento avvengono in parallelo. Questo concetto potrebbe orientare nuove linee di ricerca. Infine, un numero crescente di studi mostrano differenze significative tra l'asma dei pazienti adulti e quella dei pazienti pediatrici. Una maggiore attenzione della ricerca è da indirizzare verso l'asma grave pediatrica dal momento che molti farmaci attualmente utilizzati per il suo trattamento sono estrapolati da studi su pazienti adulti.



## TECNICHE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE IN ALLERGOLOGIA

*Resoconto a cura di di Mattia Giovannini – Università degli Studi di Firenze*

Il Prof. Elio Novembre ha presentato una relazione sulle tecniche diagnostiche innovative in allergologia, affrontando in modo analitico quelle per la caratterizzazione e l'identificazione dell'allergene, per la determinazione delle IgE sieriche, per l'effettuazione del prick test e per lo studio della reazione antigene anticorpo in vitro.

Per quanto riguarda la caratterizzazione dell'allergene nel corso del congresso è stata dedicata molta attenzione all'utilizzo della diagnostica molecolare anche se questa rappresenta un metodo di identificazione di nuove componenti allergeniche molecolari piuttosto che una nuova tecnologia. Relativamente all'identificazione dell'allergene fino ad ora nella pratica clinica sono stati utilizzati immunoassay con un'ottima capacità analitica, in grado di determinarne quantità molto basse. Recentemente questa tecnologia è stata sostituita dalla spettrometria di massa, metodica complessa che necessita di un'apparecchiatura costosa e che è in grado di separare molecole diverse in campi magnetici statici o oscillanti in base al loro rapporto massa-carica. La spettrometria di massa è indicata soprattutto per analizzare allergeni in alimenti complessi, come i prodotti da forno in matrice di grano andati incontro ad un processo di cottura, per un'identificazione inequivocabile dell'allergene. Questa tecnologia può essere utilizzata anche per determinare in modo preciso la qualità e la quantità di allergeni utilizzati per effettuare test di provocazione orale e desensibilizzazione, con lo scopo di effettuarne una standardizzazione. Sono stati sviluppati anche piccolissimi sistemi di rilevazione dei principali allergeni alimentari, delle dimensioni di un portachiavi, che si possono utilizzare a tavola, dotati di sensori elettrochimici e collegabili ad uno smartphone.

In tema di determinazione delle IgE sieriche sono disponibili metodiche microarray e macroarray. Le nanotecnologie hanno permesso un affinamento tecnologico, con la necessità di avere a disposizione un campione biologico di dimensioni minori, un tempo di analisi più breve, una semplificazione delle procedure e una migliore sensibilità analitica; esistono, ad esempio, metodiche basate sui nanofluidi in cui la quantificazione delle IgE avviene in microcapsule attraverso la lettura dell'anticorpo marcato con fluoresceina effettuata con un microscopio.

Riguardo l'effettuazione dei prick test, tecnica introdotta negli anni Settanta e dimostratasi di semplice, sicura e rapida esecuzione, vi sono delle varianti oggettive come caratteristiche della procedura, delle sue tempistiche, qualità e potenza degli estratti utilizzati e tempo della loro permanenza sulla cute, tipo di ago, monouso/poliuso e varianti soggettive come entità e durata della pressione esercitata, lettura dell'operatore che possono influenzarne l'efficacia diagnostica. Sono stati introdotti sistemi per standardizzare l'entità e la durata della pressione nell'effettuazione del prick test e anche la lettura da parte dell'operatore. Un reading approssimativo può essere evitato attraverso una lettura 2D, metodiche basate sulla stima dell'afflusso ematico cutaneo, impedenzometria, termografia, ma le più promettenti risultano quelle basate sulla fotografia digitale o sulla stampa 3D attraverso apparecchi di facile utilizzazione in grado di garantire una variabilità della misura minore, quando confrontata con la tecnologia convenzionale. Le precedenti osservazioni dovrebbero condurre ad una revisione critica sulla modalità di esecuzione dei prick test, che andrebbero effettuati in modo rigoroso e standardizzato, dato che sulla base degli stessi vengono assunte decisioni cliniche di importanza cruciale.

....



## TECNICHE DIAGNOSTICHE INNOVATIVE IN ALLERGOLOGIA

....

Quanto allo studio della reazione antigene anticorpo in vitro, il Basophil Activation Test (BAT) rappresenta un valido esempio della stessa con applicazione alle reazioni a veleno di insetti, farmaci ed alimenti. Questa tecnica è stata affinata con l'utilizzo dei dendrimeri, "a cui si deve pensare come alberelli le cui chiome sono rappresentate dalla ripetizione di antigeni", che consentono un miglioramento della capacità di legame e quindi della tecnica stessa. Una reazione antigene-anticorpo in vitro si può misurare anche attraverso l'impedenza, cioè l'opposizione di un circuito elettrico nei confronti di una corrente. Dati preliminari mostrano che le IgE contenute nel siero del soggetto legano gli allergeni introdotti nel sistema in modo non covalente e all'aumentare delle IgE circolanti aumenta anche l'impedenza registrata, permettendo così di distinguere i pazienti con sensibilizzazione allergenica specifica da quelli con assenza della stessa.

Cosa abbiamo imparato? In allergologia esistono e continuano ad essere introdotte tecniche diagnostiche innovative che sono e saranno di grande aiuto, ma ciò non esime il pediatra allergologo dall'affrontare in modo critico e dal continuare a migliorare le tecniche diagnostiche più datate, al fine di progredire nel percorso di ottimizzazione del management del piccolo paziente con patologia allergica.



