



IMMUNOTERAPIA ORALE: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA NUOVA TERAPIA PER L'ALLERGIA ALIMENTARE

CONTATTO

lucrezia.sarti@gmail.com

LUCREZIA SARTI

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE

L'allergia alimentare è una condizione clinica che interessa tra lo 0,1 e il 4,2% (circa il 2%) dei bambini in Europa.

La terapia tradizionale per l'allergia alimentare è rappresentata da una rigorosa dieta di esclusione per l'alimento verso cui il bambino è allergico. La dieta di eliminazione può comportare in alcuni soggetti, specie in quelli maggiormente allergici, delle restrizioni eccessive andando a impattare negativamente sulla qualità di vita, non solo del bambino, ma dell'intero nucleo familiare, che tende a seguire diete di eliminazione rigide per la paura che il contatto con l'alimento possa provocare delle reazioni anche molto gravi nel familiare allergico. Inoltre, tutte le restrizioni cui un bambino può andare incontro durante una dieta di eliminazione possono comportare un rischio di carenze nutrizionali.

È fondamentale che il bambino e la famiglia siano adeguatamente istruiti sui rischi delle assunzioni involontarie e sul trattamento medico di emergenza, con particolare attenzione alle istruzioni sull'uso dell'adrenalina; anche quest'ultimo aspetto, da cui derivano paure e preoccupazioni sia del bambino sia dei caregivers, può generare dei limiti nella socialità del soggetto allergico (partecipazione agli eventi, alle feste, merende a scuola, uscite con gli amici, scelta delle vacanze e dei cibi a ristorante). Un aspetto non di minor conto, è rappresentato dalla neofobia, cioè il rifiuto ad assumere qualsiasi cibo nuovo, un fenomeno sottovalutato che può verificarsi in tutti i bambini e in modo più marcato negli allergici ad alimenti che seguono lunghe diete di eliminazione.

Il commercio e l'industria, inoltre, non aiutano nell'alleggerire queste paure e preoccupazioni: molti prodotti alimentari contengono etichette difficilmente leggibili o con difficoltà di interpretazione, principalmente legata alle diciture " può contenere tracce di..." "prodotto in stabilimento che utilizza anche..." ecc. Gli allergeni alimentari, inoltre, possono talvolta trovarsi "nascosti" all'interno di una determinata fonte alimentare o essere



IMMUNOTERAPIA ORALE: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA NUOVA TERAPIA PER L'ALLERGIA ALIMENTARE

presenti come inalanti nell'ambiente (inalazione di vapori provenienti dalla cottura di un alimento o di alimenti in polvere, rilascio di piccole quantità di alimenti nell'ambiente a seguito dello schiacciamento o della macinatura degli stessi).

Il razionale della dieta di eliminazione è da ricercare anche nel fatto che la allergia alimentare del bambino, specie per gli alimenti più comuni come latte e uovo, ha una prognosi favorevole; infatti in una buona percentuale di bambini allergici, a 10 anni circa, si verifica una completa risoluzione della malattia. Tuttavia, non deve essere trascurato che l'allergia persiste proprio in bambini più grandi e adolescenti, creando problematiche non di poco conto. L'adolescenza, infatti, è una fase della vita di cambiamento, di frequente ribellione verso la famiglia ma anche verso le istituzioni in genere, è una fase di costante ricerca di accettazione da parte dei pari, una fase in cui ogni differenza in negativo può essere percepita e vissuta con difficoltà dal ragazzo, fino talvolta a perdere la consapevolezza dell'importanza dell'eliminazione dell'alimento e del tenere a portata di mano i presidi di emergenza, con conseguente aumento dei rischi di assunzione accidentale, di reazioni gravi e di mancato trattamento.

In considerazione dei suddetti limiti della dieta di eliminazione, negli ultimi anni si sta verificando un cambiamento concettuale nella gestione dei soggetti con allergia alimentare. Si sta progressivamente passando da un atteggiamento passivo di rigida esclusione a uno attivo di introduzione controllata (la cosiddetta Immunoterapia Orale), un approccio che prevede la graduale introduzione di dosi crescenti dell'alimento indice fino al raggiungimento di una dose soglia che consente il mantenimento di uno stato di desensibilizzazione del soggetto.

Lo scopo iniziale dell'immunoterapia orale è quindi quello di indurre una **desensibilizzazione**, condizione in cui le cellule effettrici coinvolte in una specifica reazione immune sviluppano una reattività minore o divengono non-reattive all'incontro con l'allergene; condizione che nella pratica si traduce in un aumento della soglia di reattività (assunzione di piccole dosi dell'alimento senza comparsa di reazione) e in una riduzione del rischio di reazioni gravi. Da ricordare, tuttavia, che in uno stato di desensibilizzazione il soggetto diviene non-reattivo mentre assume **regolarmente** l'allergene;



IMMUNOTERAPIA ORALE: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA NUOVA TERAPIA PER L'ALLERGIA ALIMENTARE

quando l'assunzione regolare viene meno, si torna al precedente livello di reattività.

L'obiettivo a lungo termine della immunoterapia orale è quello di mantenere lo stato di **non-reattività (tolleranza)** in modo persistente attraverso una *down regulation* delle cellule immunitarie (linfociti TH2) che reagiscono contro l'allergene.

Gli attuali limiti dell'immunoterapia orale sono principalmente due: la possibilità di andare incontro a reazioni avverse e la non completa certezza degli effetti a lunga scadenza in termini di tolleranza. Tali limiti rendono l'immunoterapia orale un approccio sicuramente promettente ma ancora in fase di studio e approvato dall'organizzazione Europea di Allergologia (EAACI) in casi specifici e selezionati.

La probabilità di eventi avversi può essere fronteggiata soprattutto attraverso la definizione di protocolli adeguati per il soggetto, oltre che eseguendo questo tipo di percorso in un ambiente ospedaliero adeguato, in grado di gestire le eventuali reazioni che possono incombere nel percorso.

Nella figura 1 sono riassunti e posti a confronto gli aspetti positivi e negativi dell'immunoterapia orale e della dieta di eliminazione.

Dieta di eliminazione vs immunoterapia orale

	PRO	CONTRO
DIETA DI ELIMINAZIONE	<ul style="list-style-type: none"> • Acquisizione della tolleranza spontanea 	<ul style="list-style-type: none"> • Rischio di assunzioni accidentali per alimenti che sono "ubiquitari" • Restrizioni dietetiche per intera famiglia • Deficit nutrizionali • Peggioramento della qualità di vita
IMMUNOTERAPIA ORALE	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento della soglia di reazione • Trattamento potenzialmente curativo • Miglioramento della qualità di vita 	<ul style="list-style-type: none"> • Possibili reazioni (anche anafilassi) • Effetti a lungo termine



IMMUNOTERAPIA ORALE: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA NUOVA TERAPIA PER L'ALLERGIA ALIMENTARE

Immunoterapia orale: Istruzioni per l'uso

La volontà, la **compliance** e la partecipazione del bambino e dei **caregivers** in un percorso di immunoterapia orale sono fondamentali e rappresentano la **conditio sine qua non** per avviare il trattamento. Per questo motivo i soggetti devono essere adeguatamente informati dal personale medico, attraverso un consenso informato, sulle precauzioni da tenere (in ospedale e a casa) e sui rischi.

L'immunoterapia orale è un percorso che deve essere condiviso con la famiglia passo dopo passo. Come ogni approccio terapeutico ha le sue indicazioni, le sue controindicazioni e le sue norme di utilizzo che devono essere ben conosciute dai soggetti che scelgono questo tipo di percorso. Tra le indicazioni, i soggetti che possono beneficiare maggiormente di questo approccio sono indubbiamente quelli che presentano elevato rischio di reazioni gravi da assunzione accidentale, i bambini più grandi (> 4 anni) in cui si prevede una minore probabilità di risoluzione dell'allergia nell'età più avanzata e in generale tutti coloro in cui si riscontra un decadimento della qualità di vita correlato all'allergia.

In merito alle norme di utilizzo è fondamentale la collaborazione della famiglia, specie nelle fasi iniziali di **up dosing**.

Nella pratica clinica, potremmo paragonare il percorso dell'immunoterapia a una scala in cui la fase di salita, che corrisponde all'incremento della dose di alimento indice, è attuata in ambiente protetto sotto stretto controllo medico, invece la fase di plateau, cioè la fase di mantenimento dello stato di desensibilizzazione, è svolta a domicilio. Generalmente intercorre un tempo variabile di 1-3 mesi tra i vari gradini di incremento. Indubbiamente la fase di salita è quella con maggiore probabilità di reazione e in cui sono fondamentali le conoscenze mediche del livello di rischio di ciascun paziente per stabilire quanto ampio può essere il gradino in salita; non meno importante è però la fase di mantenimento che è svolta a domicilio, in cui è necessario essere attenti e seguire specifiche indicazioni per ridurre il rischio di reazione, tra le quali:

- Assumere sempre la dose di mantenimento dell'alimento indice a stomaco pieno;
- Attendere almeno tre ore dopo l'assunzione dell'alimento prima di eseguire attività fisica intensa;



IMMUNOTERAPIA ORALE: VANTAGGI E SVANTAGGI DELLA NUOVA TERAPIA PER L'ALLERGIA ALIMENTARE

- Evitare assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei se non strettamente necessari, specie ASA, dato che è stato dimostrato che questi farmaci aumentano l'assorbimento intestinale e quindi la quantità di allergene;
- Dimezzare la dose o interrompere temporaneamente l'assunzione in caso di episodi infettivi intercorrenti.

In conclusione, l'immunoterapia orale è ad oggi un approccio promettente e attivo nella gestione della allergia alimentare che tuttavia necessita di ulteriori studi per la definizione di protocolli standardizzati e dei risultati attesi a lungo termine.

Bibliografia:

- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, Dubois AE, Halken S, Hoffmann-Sommergruber K, Poulsen LK, Roberts G, Van Ree R, Vlieg-Boerstra BJ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):62-75
- Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Mar-Apr;4(2):196-203; Jones CJ, Llewellyn CD, Frew AJ, Du Toit G, Mukhopadhyay S, Smith H. Factors associated with good adherence to self-care behaviours amongst adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Mar;26(2):111-8.
- Jones CJ, Llewellyn CD, Frew AJ, Du Toit G, Mukhopadhyay S, Smith H. Factors associated with good adherence to self-care behaviours amongst adolescents with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Mar;26(2):111-8.
- Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Raat H, DunnGalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010 Feb;65(2):238-44.
- Novembre E, Leo G, Cianferoni A, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Severe hypoproteinemia in infant with AD. *Allergy*. 2003 Jan;58(1):88-9.
- Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Nadeau KC, Poulsen LK, van Ree R, Santos AF, du Toit G, Dhimi S, Nurmatov U, Boloh Y, Makela M, O'Mahony L, Papadopoulos N, Sackesen C, Agache I, Angier E, Halken S, Jutel M, Lau S, Pfaar O, Ryan D, Sturm G, Varga EM, van Wijk RG, Sheikh A, Muraro A; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):799-815.
- Epstein-Rigbi N, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Elizur A. Quality of Life of Food-Allergic Patients Before, During, and After Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul 7.